

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 6 月 16 日 (16.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/053695 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/496, 31/5025, 31/522, A61P 25/00, C07D 471/04, 473/06, 473/30, 487/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014857

(22) 国際出願日: 2004 年 10 月 7 日 (07.10.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-405337 2003 年 12 月 4 日 (04.12.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村本 賢三 (MURAMOTO, Kenzo) [JP/JP]; 〒3050051 茨城県つくば市二の宮 4-2-19 Ibaraki (JP). 安田 信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒3001237 茨城県牛久市田宮 2 丁目 39-1 エステ・スクエア参番館 406 号室 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒3000847 茨城県土浦市卸町 1-1-1 関鉄つくばビル 6 階 Ibaraki (JP).

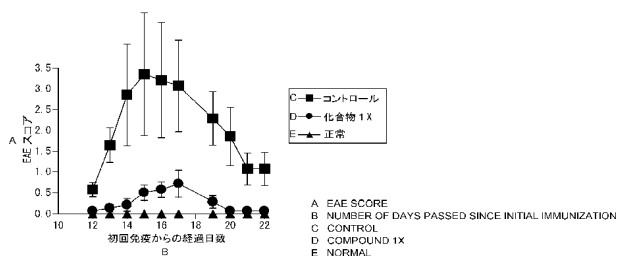
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

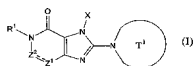
[続葉有])

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR MULTIPLE SCLEROSIS

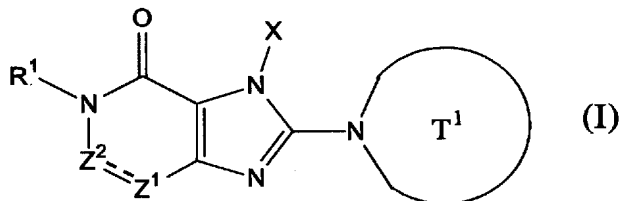
(54) 発明の名称: 多発性硬化症予防剤または治療剤

(57) Abstract: A preventive or therapeutic agent for multiple sclerosis, characterized by containing a compound represented by the following general formula (I): (I) [wherein T¹, X, Z¹, Z², and R¹ have the same meanings as the T¹, X, Z¹, Z², and R¹ described in the description], a salt thereof, or a hydrate of either.

(57) 要約:



本発明に係る多発性硬化症予防または治療剤は、下記一般式(I)

[前記式(I)中、T¹、X、Z¹、Z²、R¹は、明細書中のT¹、X、Z¹、Z²、R¹と同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有することを特徴とする。



SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

多発性硬化症予防剤または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、縮合イミダゾール誘導体を含有する多発性硬化症予防または治療剤に関する。

背景技術

[0002] 多発性硬化症(MS)は、原因不明の中枢神経脱髄疾患であり、主に若年成人を侵し、脳、脊髄、視神経などの中枢神経組織に多巣性に脱髄病変が生じるため、多彩な神経症状が再発寛解を繰り返して起こる。臨床症状としては中枢神経のどこの障害でも生じるが、視神経と脊髄障害に基づく視力障害、運動麻痺、歩行障害、しびれ感、異常感覚、感覚麻痺、目痛等が見られる。患者の血清や髄液中には、ミエリン構成成分である塩基性タンパク(myelin basic protein:MBP)、ガラクトセレブシド、ガングリオシド等に対する抗体の上昇が認められる。細胞性免疫に関しても病巣へのリンパ球浸潤等自己免疫機序が関与していることを示唆する所見が得られているが、確定的ではない。

[0003] ジペプチジルペプチダーゼIV(Dipeptidyl peptidase-IV:DPPIV(CD26))は、ポリペプチド鎖の遊離N末端から-X-Pro(Xはいかなるアミノ酸でもよい)のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

[0004] 実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE)は、多年にわたりMSの受け入れられてきた動物モデルであるが(非特許文献1)、低分子化合物であるI40(Lys[Z(NO)₂]-pyrrolidide)(M=414.89)というDPPIV阻害作用を持つ化合物が、皮下投与によりEAEモデルにおいて効果を示すことが、Steinbrecherらにより報告されている(非特許文献2)。

非特許文献1:Chn. Immunol. Immunopath.77:4-13(1995)

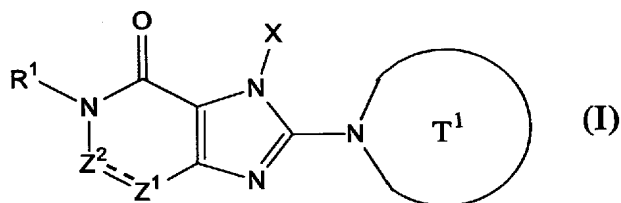
非特許文献2:The journal of immunology, 2001, 116, p2041-2048

発明の開示

[0005] 本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体、イミダゾピリダジノン誘導体、キサンチン誘導体をはじめとする縮合イミダゾール誘導

体が、多発性硬化症の優れた予防または治療剤となることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下を含む

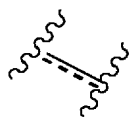
[0006] [1] 下記一般式(I)



〔前記式(I)中、T¹は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4〜12員ヘテロ環式基を意味する；

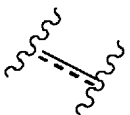
Xは置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基または置換基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基を意味する；

前記式(I)中、式



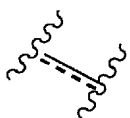
は、単結合または二重結合を意味する；

前記式



が単結合の場合、Z¹は式-NR²-で表わされる基を意味し、Z²はカルボニル基を意味する；

前記式



が二重結合の場合、 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、グアニジノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環式基、5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

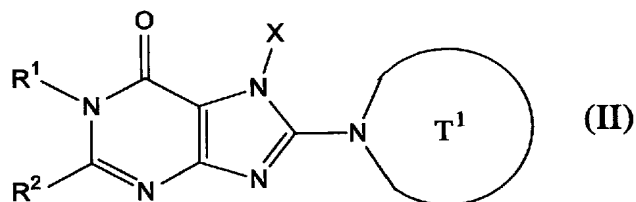
ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 Z^2 が式 $-CR^2=$ である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって5〜7員環を形成しても良い。

<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基、アルキレンジオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ (式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$ (式中、 R^{B3} は4〜8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$ (式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環 C_{1-6} アルキ

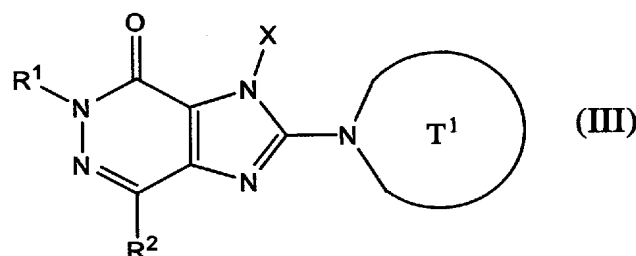
ル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0007] [2] 下記一般式(II)



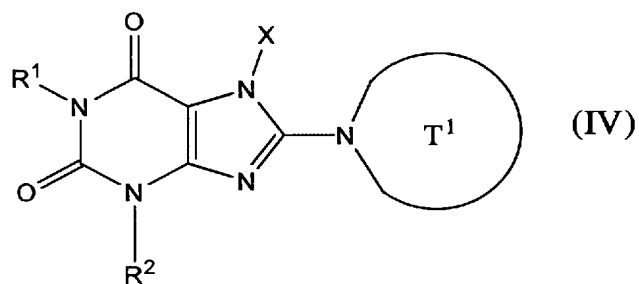
[前記式(II)中、X、 R^1 、 R^2 および T^1 は請求項1記載のX、 R^1 、 R^2 および T^1 とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0008] [3] 下記一般式(III)



[前記式(III)中、X、 R^1 、 R^2 および T^1 は請求項1記載のX、 R^1 、 R^2 および T^1 とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

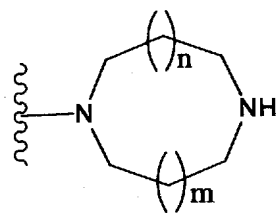
[0009] [4] 下記一般式(IV)



[前記式(IV)中、X、 R^1 、 R^2 および T^1 は請求項1記載のX、 R^1 、 R^2 および T^1 とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有す

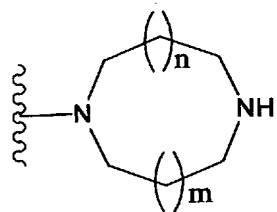
る多発性硬化症予防または治療剤。

[0010] [5] 前記 T^1 が、置換基を有していてもよい下記式



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である[1]～[4]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0011] [6] 前記 T^1 が下記式



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である[1]～[4]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0012] [7] 前記 T^1 がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である[1]～[4]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0013] [8] 前記 T^1 がピペラジン-1-イル基である[1]～[4]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0014] [9] 前記 X が式 $-X^1-X^2$ (式中、 X^1 は単結合または置換基を有していてもよいメチレ

ン基を意味する; X^2 は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である[1]〜[8]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0015] [10] 前記Xが式 $-X^{11}-X^{12}$ (式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する; X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である[1]〜[8]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0016] [11] 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である[9]または[10]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0017] [12] Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である[1]〜[8]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0018] [13] Xが2-ブチン-1-イル基である[1]〜[8]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[0019] [14] R^1 が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ (式中、 A^{10} は、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する; A^{11} は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する; A^{12} は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である、[1]〜[13]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式-NR^{C1}-R^{C2}(式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式-CO-R^{C3}-R^{C4}および式-CH₂-CO-R^{C3}-R^{C4}(式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式-NR^{C5}-を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- [0020] [15] 前記R¹が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよいC₁₋₆ アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリールC₁₋₆ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよいC₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキル基である、[1]〜[13]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤;

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式-NR^{C1}-R^{C2}(式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式-CO-R^{C3}-R^{C4}および式-CH₂-CO-R^{C3}-R^{C4}(式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式-NR^{C5}-を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- [0021] [16] 前記置換基C群が、シアノ基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₇ アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である[14]または[15]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。
- [0022] [17] 前記R¹が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、[1]〜[13]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。
- [0023] [18] R¹が、メチル基または2-シアノベンジル基である、[1]〜[13]のいずれか1

つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [0024] [19] R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 $-A^{21}-A^{22}$ (式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する; A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環式基、5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 A^{22} および R^{A2} はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい。)で表わされる基である[1]〜[18]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{D1}-R^{D2}$ (式中、 R^{D1} および R^{D2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{D3}$ (式中、 R^{D3} は4〜8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基および式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$ (式中、 R^{D4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6}-$ を意味し、 R^{D5} および R^{D6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- [0025] [20] 前記 R^2 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基または式 $-A^{23}-A^{24}$ (式中、 A^{23} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A3}-$ を意味する; A^{24} および R^{A3} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{2-6} アルキ

ニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基を意味する。)で表わされる基である[1]～[18]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-\text{CONR}^{D7}\text{R}^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

- [0026] [21] 前記 R^2 が、水素原子、メチル基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 $-\text{A}^{25}-\text{A}^{26}$ (式中、 A^{25} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-\text{NR}^{A4}-$ を意味する; A^{26} および R^{A4} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である[1]～[18]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

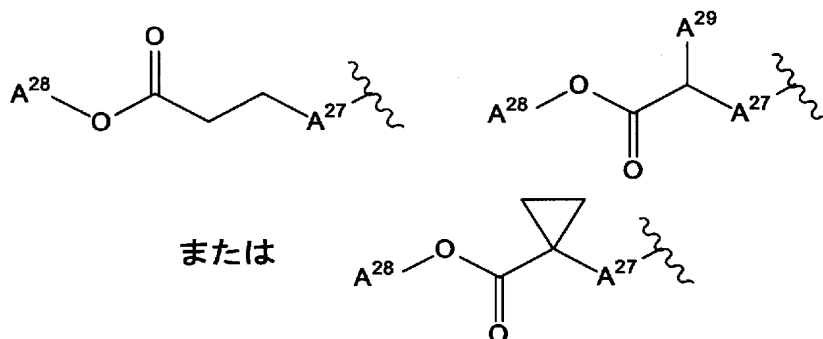
<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-\text{CONR}^{D7}\text{R}^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

- [0027] 前記[21]において化合物(I)が化合物(II)または化合物(III)の場合、より好ましくは、前記 R^2 が、水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 $-\text{A}^{25}-\text{A}^{26}$ (式中、 A^{25} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-\text{NR}^{A4}-$ を意味する; A^{26} および R^{A4} は、それぞれ独立して水素原子、前記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{1-6} アルキル基、前記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または前記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基) で表わされる

基である。

- [0028] [22] 前記 R^2 が、水素原子、シアノ基、メキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



(式中、 A^{27} は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；

A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である、[1]～[18]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [0029] [23] 前記 R^2 が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である[1]～[18]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [0030] [24] 前記一般式(I)記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-1, 3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン、

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-

6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ
[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか
一つである、[1]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多
発性硬化症予防または治療剤。

[0031] [25] 前記一般式(I) 記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロ
プリン-6-オン、

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4,
5-d]ピリダジン-4-オン、

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミ
ダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒ
ドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-
6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ
[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか
一つである、[1]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多
発性硬化症予防または治療剤。

[0032] 前記T¹に係る[5]〜[8]、Xに係る[9]〜[13]、R¹に係る[14]〜[18]、R²に係る[
19]〜[23]は、それぞれこの順番で好適な順位が上がる。

[0033] 前記[2]〜[4]で示した式(II)〜(IV)で表される化合物のうちでは、(II)または(III)
)で表される化合物が好ましい。また、前記[5]〜[23]は、化合物(II)または化合物(
III)の場合により好ましく適用できる。

前記一般式(I)、より好ましくは(II)または(III)を含有する多発性硬化症予防また
は治療剤としては、[5]〜[8]、[9]〜[13]、[14]〜[18]および[19]〜[23]からな
る群から選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることができる。

[0034] 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明に係る化合物は他のある種の溶媒を吸収した溶媒和物を包含する。またさらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

[0035] 本明細書における「C₁₋₆ アルキル基」とは、炭素数1〜6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

[0036] 本明細書における「C₂₋₆ アルケニル基」とは、炭素数2〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニ

ル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

[0037] 本明細書における「C₂₋₆ アルキニル基」とは、炭素数2〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

[0038] 本明細書における「C₃₋₈ シクロアルキル基」とは、炭素数3〜8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

[0039] 本明細書における「C₃₋₇ シクロアルケニル基」とは、炭素数3〜7個の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基が挙げられ、好ましくはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基である。

[0040] 本明細書における「C₁₋₆ アルキレン基」とは前記定義「C₁₋₆ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

[0041] 本明細書における「C₃₋₈ シクロアルキレン基」とは前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

[0042] 本明細書における「C₁₋₆ アルコキシ基」とは前記定義の「C₁₋₆ アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチ

ルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

[0043] 本明細書における「C₁₋₆ アルキルチオ基」とは前記定義の「C₁₋₆ アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

[0044] 本明細書における「C₂₋₇ アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁₋₆ アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

[0045] 本明細書における「C₂₋₇ アルキルカルボニル基」とは前記定義の「C₁₋₆ アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。

[0046] 本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0047] 本明細書中における「C₆₋₁₀ アリール基」とは、炭素数6-10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

[0048] 本明細書における「アルキレンジオキシ基」とは、-O-R-O- (Rは炭素原子数が好ましくは1-6、より好ましくは1-4のアルキレン基) で表される2価の基である。アルキレンジオキシ基としては、たとえば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、テトラメチレンジオキシ、-O-CH(CH₃)-O-、-O-C(CH₃)₂-O-が挙げられる。

[0049] 本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

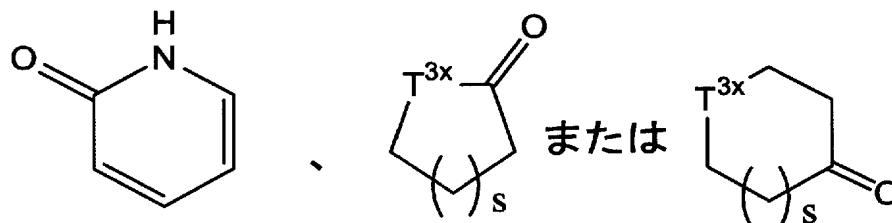
[0050] 本明細書における「5〜10員ヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「5〜10員ヘテロアリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン環をあげることができる。

[0051] 本明細書における「5〜10員ヘテロアリール基」とは、前記「5〜10員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

[0052] 本明細書における「4〜8員ヘテロ環」とは、

- 1) 環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- 2) 環を構成する原子中に1〜2個のヘテロ原子を含有し、
- 3) 環中に二重結合を1〜2個含んでいてもよく、
- 4) 環中にカルボニル基を1〜3個含んでいてもよい、
- 5) 単環式である非芳香族性の環を意味する。

- [0053] 4～8員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、



(式中、 s は1～3の整数を意味し、 T^{3x} はメチレン基、酸素原子または式 $-NT^{4x}-$ (式中、 T^{4x} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。)で表わされる環などをあげることができる。当該「4～8員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン-2-オン環、チアゾリジン環を意味する。

- [0054] 本明細書における「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基またはモルフォリン-4-イル基を意味する。

- [0055] 本発明において前記シクロアルキル基または前記4～8員ヘテロ環はアリール基と縮合しているものを含み、アリール基と縮合したシクロアルキル基またはアリール基と縮合した4～8員ヘテロ環とは、そのシクロアルキル基または4～8員ヘテロ環が、ベンゼン環等のアリール環とオルソ縮合した構造を意味する。具体的には、テトラヒドロナフタレン、インダン、オキソインダン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロナフタレン、オキソインダンが挙げられる。

- [0056] 本明細書中において表わされる「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

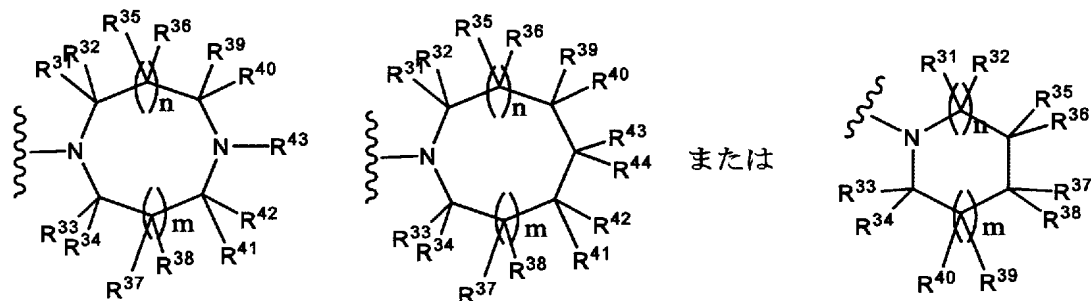
[0057] 本明細書における「5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

[0058] 本明細書における「4～8員ヘテロ環C₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「4～8員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。

[0059] 本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、

- 1) 環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、
- 2) 環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- 3) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式



(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。R³¹～R⁴⁴は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基(下記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味する。R³¹～R⁴⁴におけるいずれか2つは一緒になってC₁₋₆アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

[0060] また、本明細書において、前記XはR³¹、R³²、R³³、R³⁴のいずれか1つと結合を形成してもよく、この場合、XはR³¹、R³²、R³³、R³⁴のいずれか1つと一緒に環構造を形成することができる。

[0061] 本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に

組み合わせて1または複数個の置換基を有してもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基S群から選ばれる基をあげることができる。

[0062] <置換基S群>

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) メルカプト基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) トリフルオロメトキシ基、
- (10) アミノ基
- (11) オキシ基
- (12) イミノ基および
- (13) 式- $T^{1x}-T^{2x}-T^{3x}$ (式中、 T^{1x} は単結合または C_{1-6} アルキレン基を意味する；

[0063] T^{2x} は単結合、 C_{1-6} アルキレン基、酸素原子、式-CO-、式-S-、式-S(O)-、式-S(O)₂-、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^T-、式-CO-NR^T-、式-NR^T-CO-、式-SO₂-NR^T-、式-NR^T-SO₂-、式-NH-CO-NR^T-または式-NH-CS-NR^T-で表わされる基を意味する；

[0064] T^{3x} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5-10員ヘテロアリール基または4-8員ヘテロ環式基を意味する；

R^T は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基を意味する。

[0065] ただし、 T^{3x} および R^T はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1-3個の基を有していてもよい。)で表わされる基からなる群。

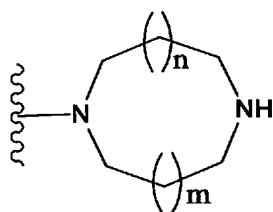
[0066] <置換基T群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5-10員ヘテロアリール基、4-8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

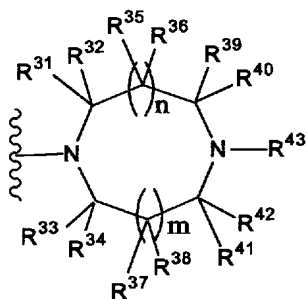
[0067] 当該<置換基S群>として好ましくは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4) カルボキシル基、
- (5) トリフルオロメチル基、
- (6) トリフルオロメトキシ基、
- (7) アミノ基、
- (8) C_{1-6} アルキル基、
- (9) C_{3-8} シクロアルキル基、
- (10) C_{2-6} アルケニル基、
- (11) C_{2-6} アルキニル基、
- (12) フェニル基および
- (13) C_{1-6} アルコキシ基からなる群をあげることができる。

[0068] 本明細書における「置換基を有していてもよい式

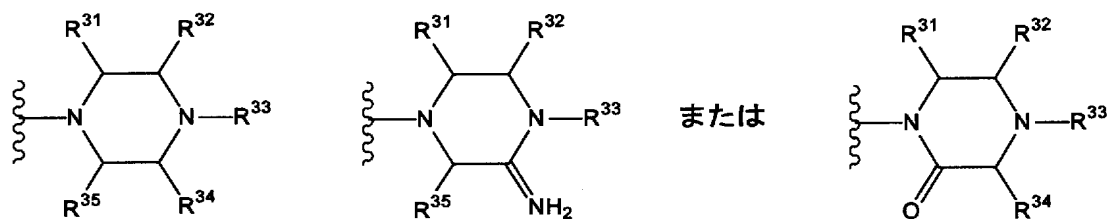


(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」とは、
式

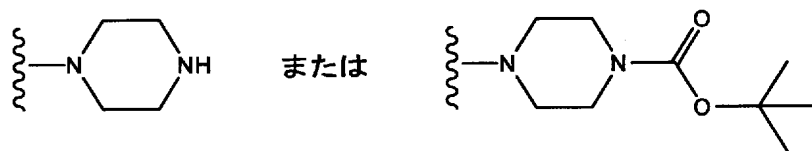


(式中、 $R^{31} \sim R^{44}$ は、それぞれ独立して上記「置換基を有していてもよい」で表わされる基(上記記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味し、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基を意味する。このうち $m=n=0$ である基が好ましい。

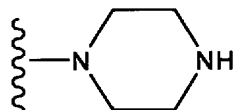
[0069] より好ましくは、式



(式中、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} のうち少なくとも3個は水素原子である。)、さらに好ましくは、式

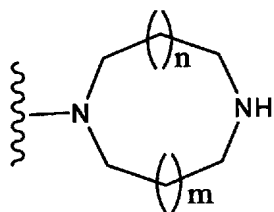


で表わされる基を意味し、特に好ましくは式

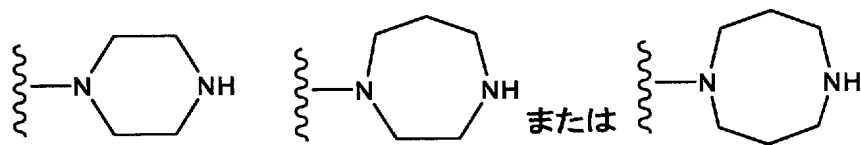


で表される基を意味する。

[0070] 本明細書における「式



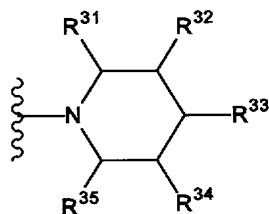
(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」とは、下記式



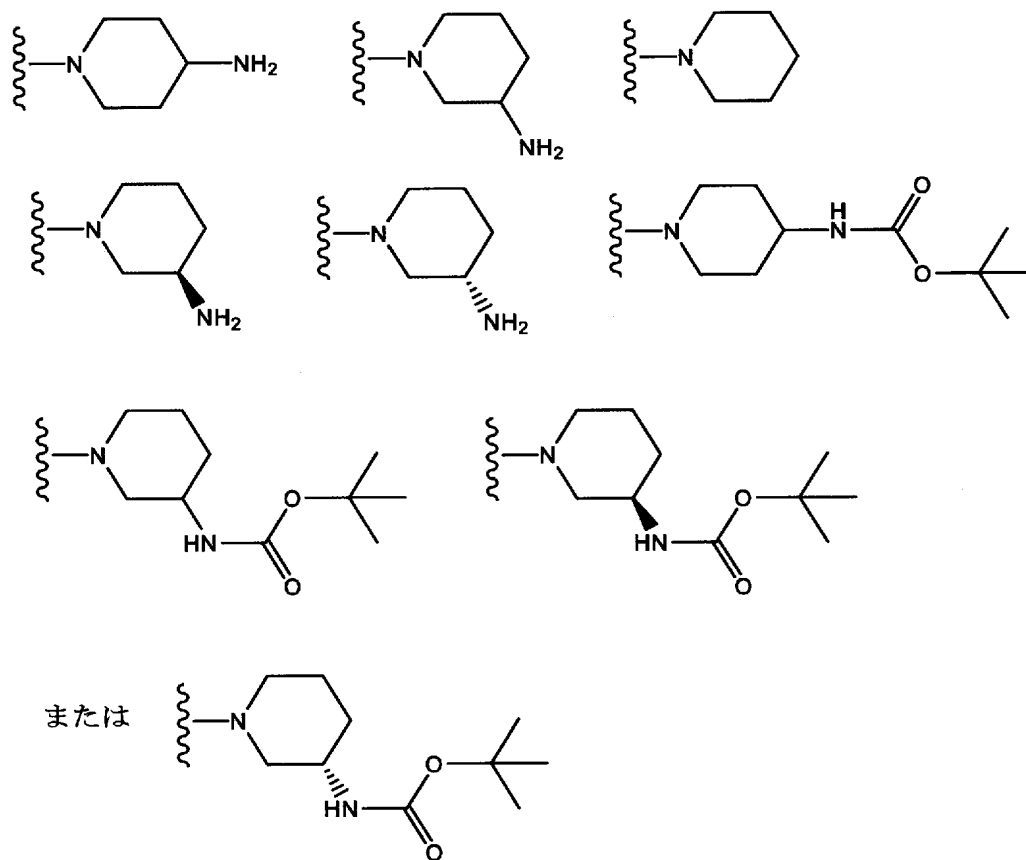
を意味する。

[0071] 本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

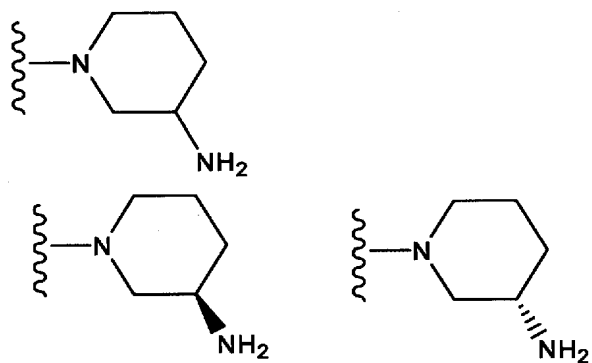
[0072] 当該「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」において好ましくは、式



(式中、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} のうち少なくとも3個は水素原子である。)、好ましくは、式



で表わされる基を意味し、さらに好ましくは、式



で表される基を意味する。

[0073] 本明細書における「置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

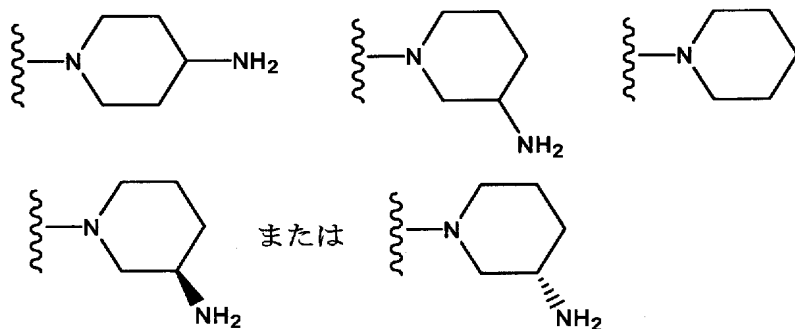
本明細書における「置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可

能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピロリジン-1-イル基」を意味する。

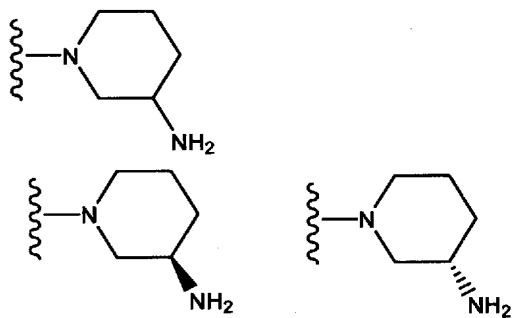
本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

[0074] 本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、具体的には例えば、



で表わされる基を意味し、好ましくは、



で表される基を意味する。

[0075] 本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可

能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピロリジン-1-イル基」を意味する。

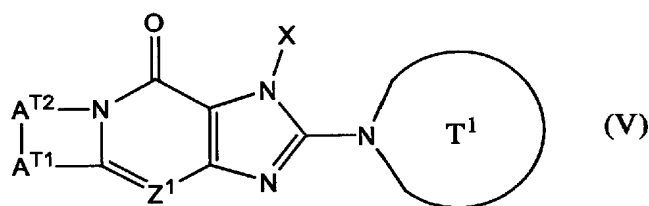
本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

[0076] 本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「C₁₋₆アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、式-NR^{3T}COR^{4T}、式-CONR^{3T}R^{4T}（式中、R^{3T}およびR^{4T}は、それぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。）およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。

[0077] 前記一般式(I)で表される化合物において、R¹およびR²は、それぞれ独立して、式-A⁰-A¹-A²（式中、A⁰、A¹およびA²は、それぞれ前記定義と同意義である。）で表わされる基を意味するが、A⁰およびA¹がともに単結合である場合は「-A⁰-A¹-」で1つの結合を意味する。

[0078] 前記式(I)において、「Z²が式-CR²=である場合、R¹およびR²が一緒になって5-7員環を形成しても良い」とは、前記一般式(I)で表わされる化合物において、式



（式中、Z¹、XおよびT¹は前記定義と同意義である；A^{T1}は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する；A^{T2}は、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキレン基を意味する。）で表わされる化合物(V)を含むことを意味する。該式(V)において、A^{T1}は、酸素原子が好ましい。また、A^{T2}は、好ましくはC₂₋₄ア

ルキレン基を意味する。

- [0079] 本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。
- [0080] 本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。
- [0081] 本明細書中における「カルバモイルフェノキシ基」とは、式-CONH₂を1個有するフェノキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基または4-カルバモイルフェノキシ基を意味する。
- [0082] 本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。
- [0083] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。
- [0084] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。
- [0085] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。
- [0086] [一般合成方法]

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 R^{31} 、 R^{42} 、 n 、 m 、 R^1 、 R^2 、 X 、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 R^A および T^1 は、前記定義と同意義を意味する。

[0087] U^1 および U^3 はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、*p*-トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

R^{p1} 、 R^{p2} および R^{p3} は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの-NH-の保護基を示す。

R^{p4} は*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。

R^{p5} はN, N-ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、*t*-ブトキシカルボニル等のNH保護基を示す。

[0088] U^2 および U^4 は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、*p*-トルエンスルフォニルオキシ基、式-B(OH)₂、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基、式-Sn(R^z)₃(式中、R^zはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

[0089] R^{x2} は、式-O-A²で表わされる基、式-S-A²で表わされる基、式-N(R^A)A²で表わされる基、置換基を有していても良い4-8ヘテロ環式基(例えば1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基など)などを意味する。

R^{x3} は、シアノ基、置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していても良いC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していても良いC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していても良いC₆₋₁₀アリール基などの式-A⁰-A¹-A²で表わされる基を意味する。

[0090] A^{2COOR} はエステル基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、4-8員ヘテロ環式基、5-10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

A^{2COOH} はカルボン酸を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、4-8

員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

[0091] A^{2NO₂}はニトロ基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

A^{2NH₂}はアミノ基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

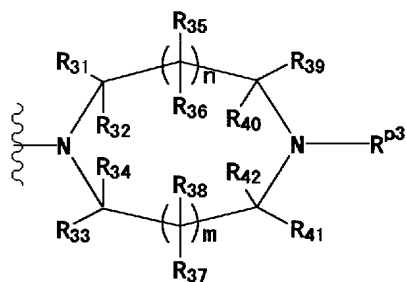
[0092] A^{2CN}はニトリル基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

A^{CONH₂}はカルボン酸アミド基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

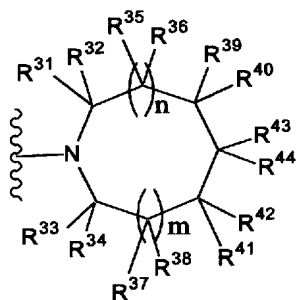
[0093] Mは、-MgCl、-MgBr、-Sn(R²)₃ (式中、R²は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。

「室温」とは、20～30℃程度の温度を意味する。

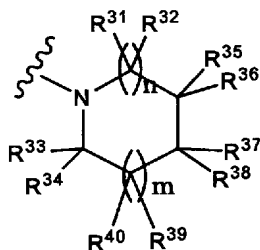
[0094] T^{1a}はT¹で表わされる基と同意義、または式



で表わされる基、式



(式中 $R^{31} \sim R^{44}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{44}$ のうちいずれか1つは式 —NH—R^{p3} を意味する。)で表わされる基または式

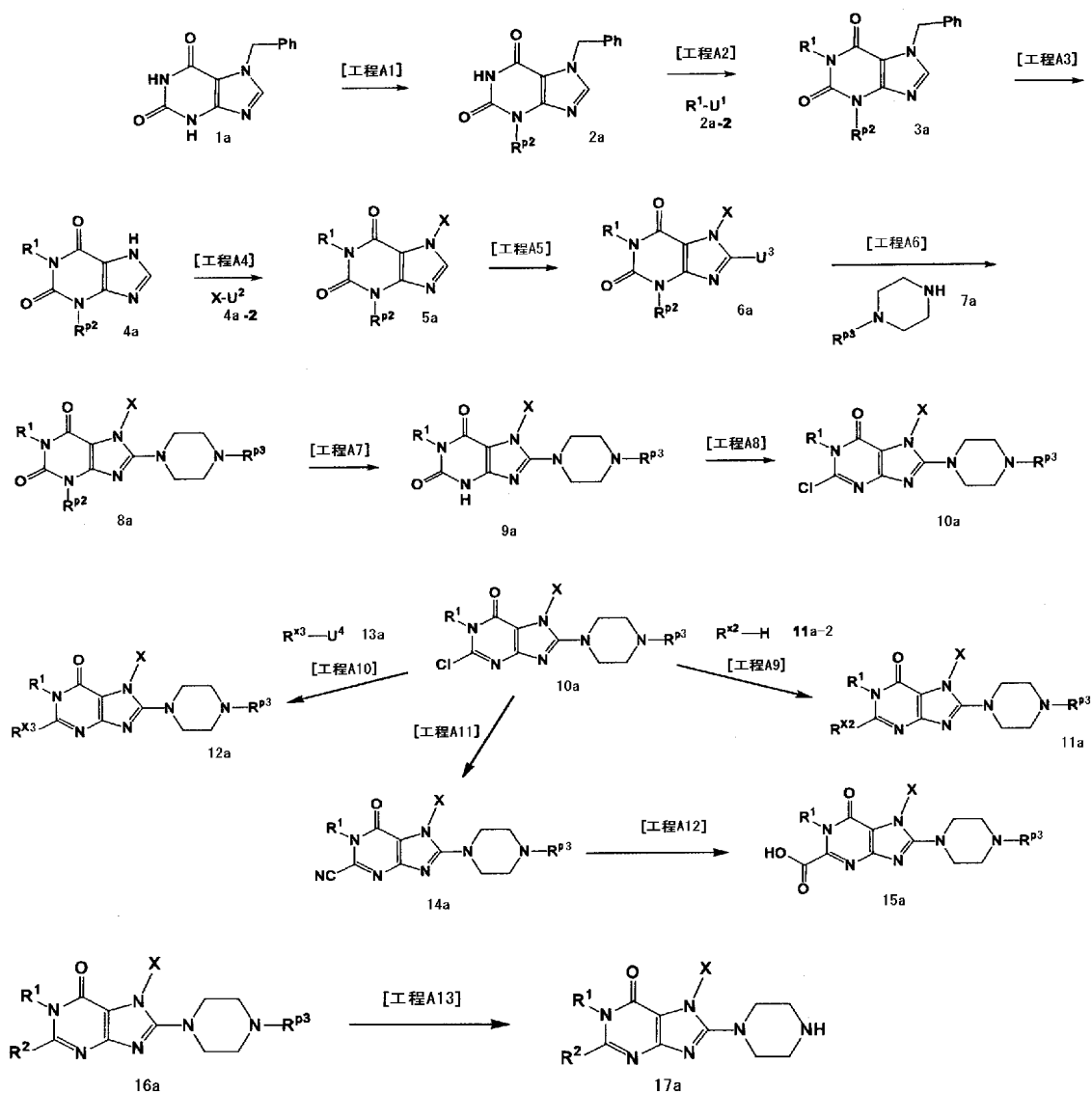


(式中 $R^{31} \sim R^{40}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{40}$ のうちいずれか1つは式 —NH—R^{p3} を意味する。)で表わされる基を意味する。

[0095] 下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合物の基本骨格を有する化合物である。

[0096] 以下に前記式(I)において Z^1 と Z^2 とが二重結合で結合した化合物の製造方法A～Qを示す。

[0097] 製造方法A



[0098] [工程A1]

化合物(1a)[CAS No. 56160-64-6]に、-NH-の保護試薬を反応させ、化合物(2a)を得る工程である。反応条件は、用いる-NH-の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

[0099] -NH-の保護試薬としては、一般的に-NH-の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は1-2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができ、好ましくはN,N-ジ

メチルホルムアミドを用いることができる。

[0100] 反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いることができる。この場合、塩基は1〜5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

[0101] [工程A2]

化合物(2a)と化合物(2a-2)を反応させ、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。求電子試薬は、1〜2当量用いることが好ましい。

[0102] 反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。

[0103] 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基は1〜2当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

[0104] [工程A3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物(3a)から化合物(4a)を得ることができる。

[0105] 反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、

ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は0.5〜50質量%用いることが好ましい。水素気圧は1〜5気圧であることが好ましく、反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

[0106] [工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。このようなハロゲン化物は、1〜2当量用いることが好ましい。

[0107] 反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

[0108] 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基を1〜4当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[0109] 銅触媒および塩基存在下、化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得ることもできる。この場合、銅触媒を0.1〜2当量、塩基を1〜10当量用いることが好ましい。

[0110] 化合物(4a-2)としては、Xが置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または置換基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール基であり、U²が、-B(OH)₂などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(4a-2)を1〜3当量用いることが好ましい。

[0111] この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[0112] [工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-ブromoこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1〜4当量用いることが好ましい。

[0113] 反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[0114] [工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。この場合、化合物(7a)は1〜4当量用いることが好ましい。

[0115] 反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0℃から200℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1〜4当量用いることが好ましい。

[0116] [工程A7]

化合物(8a)の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物(9a)を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

[0117] 例えば R^{p2} がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメキシド、水素化ナトリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は0.1〜2当量用いることが好ましい。

[0118] また、 R^{p2} がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は1〜5当量用いることが好ましい。

[0119] [工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で10〜200倍の量を用いることが好ましい。

[0120] なお、 R^{p3} が α -ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、 α -ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ- α -ブチル等の-NH-の保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

[0121] [工程A9]

化合物(10a)に化合物(11a-2)を反応させ、化合物(11a)を得る工程である。

化合物(11a-2)としては、 A^2-OH で表わされるアルコール化合物またはフェノール化合物、 $A^2(R^A)NH$ 等で表わされるアミン化合物、 A^2-SH で表わされるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物(11a-2)は1〜10倍当量または重

量比で5〜100倍用いることが好ましい。

- [0122] 反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は1〜10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

- [0123] [工程A10]

化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(12a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1〜50当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

- [0124] 金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01〜2当量用いることが好ましい。

- [0125] 反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1〜5当量用いることが好ましい。

- [0126] 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリ

ウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

[0127] [工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1〜20当量用いることが好ましい。

[0128] 反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[0129] [工程A12]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。

[0130] 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過酸化水素水(好ましくは30%過酸化水素水)を加えて行うことができる。

反応温度は、0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

[0131] [工程A13]

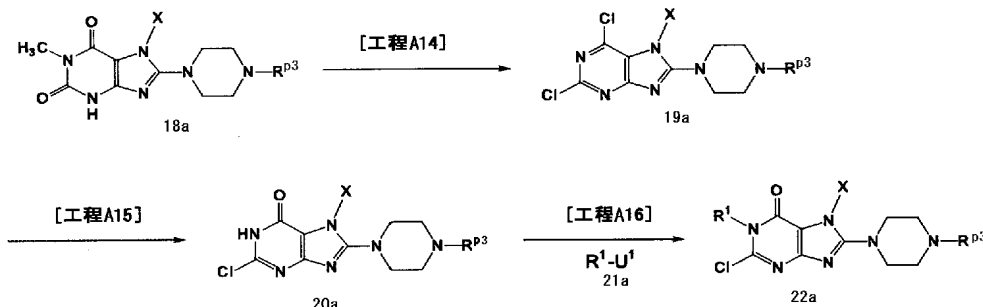
化合物(16a)のR^{p3}を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)などを用いることができる。

[0132] R^{p3}の脱保護反応の条件については、-NH-の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

例えば R^{p3} が t -ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。

化合物(10a)製造の別法である。

[0133]



[0134] [工程A14]

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で10〜200倍用いることが好ましい。

[0135] なお、 R^{p3} が t -ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、 t -ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ- t -ブチル等の-NH-の保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

[0136] [工程A15]

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。

反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で行う。塩基は1〜10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N

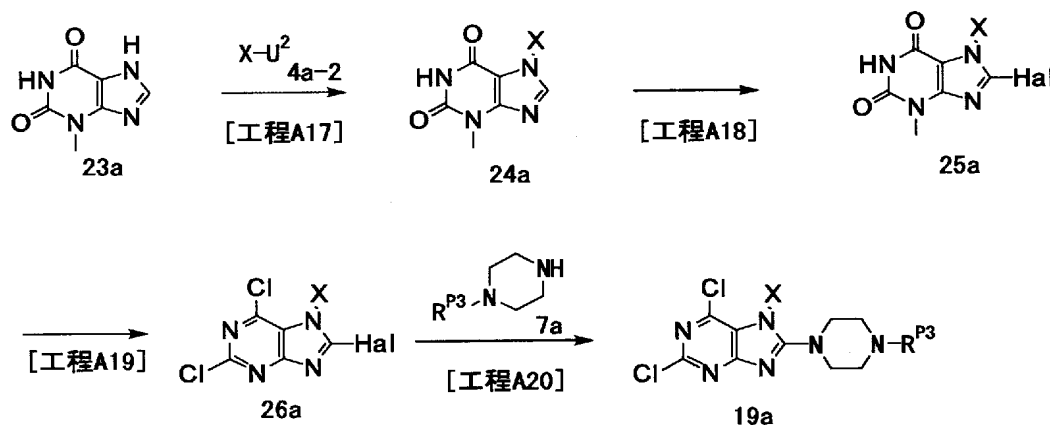
ーメチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

[0137] [工程A16]

化合物(20a)と化合物(21a)を反応させ、化合物(22a)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(19a)製造の別法である。

[0138]



[0139] [工程A17]

化合物(23a)[CAS No. 1076-22-8]と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(24a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程A18]

化合物(24a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(25a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0140] [工程A19]

化合物(25a)をクロル化して、化合物(26a)を得る工程である。

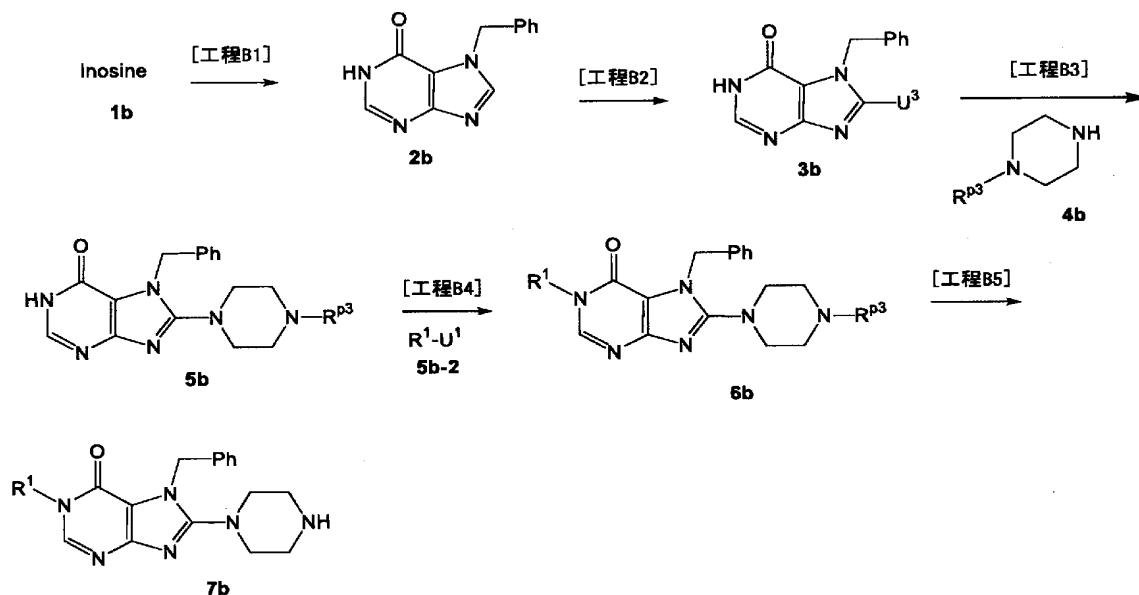
反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(25a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

[0141] [工程A20]

化合物(26a)と化合物(7a)を反応させて化合物(19a)を得る工程である

製造方法Aの[工程A6]と同様の反応条件で反応を行うことができる。

[0142] 製造方法B



[0143] [工程B1]

化合物(1b)をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物(2b)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、その後、3〜10当量の塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。ベンジルブロミドは1〜3当量用いることが好ましい。

[0144] [工程B2]

化合物(2b)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(3b)を得る工程である。ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0145] [工程B3]

化合物(3b)に化合物(4b)を反応させ、化合物(5b)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0146] [工程B4]

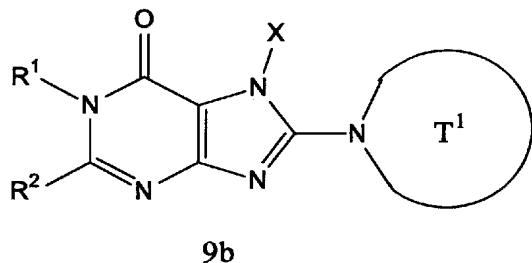
化合物(5b)と化合物(5b-2)を反応させ、化合物(6b)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0147] [工程B5]

化合物(6b)のR^{p3}を脱保護して、化合物(7b)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

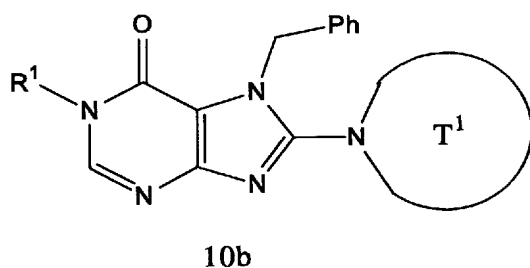
製造方法B-2

[0148] 上記製造方法Aの[工程A6]において、化合物(7a)のかわりに、H-T^{1a}で表わされる化合物(8b)を、[工程A6]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程A7]～[工程A13]を適宜用いることにより、式



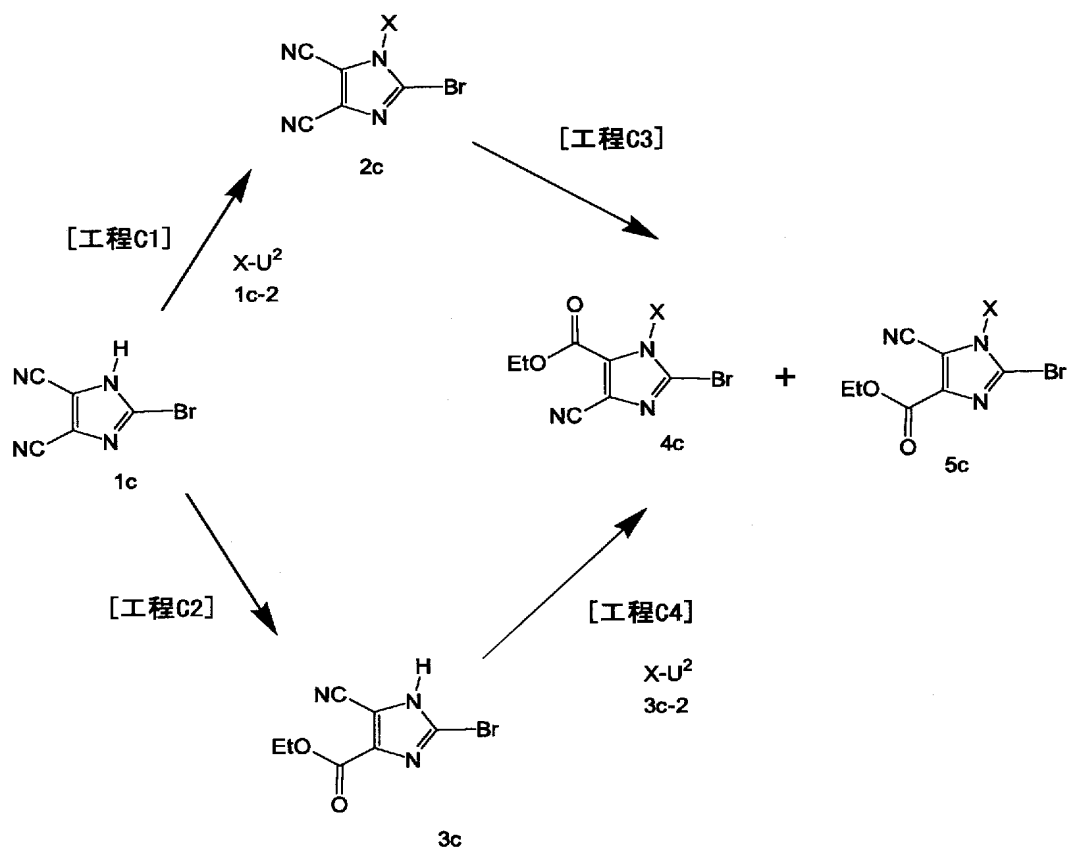
で表わされる化合物(9b)を得ることができる。

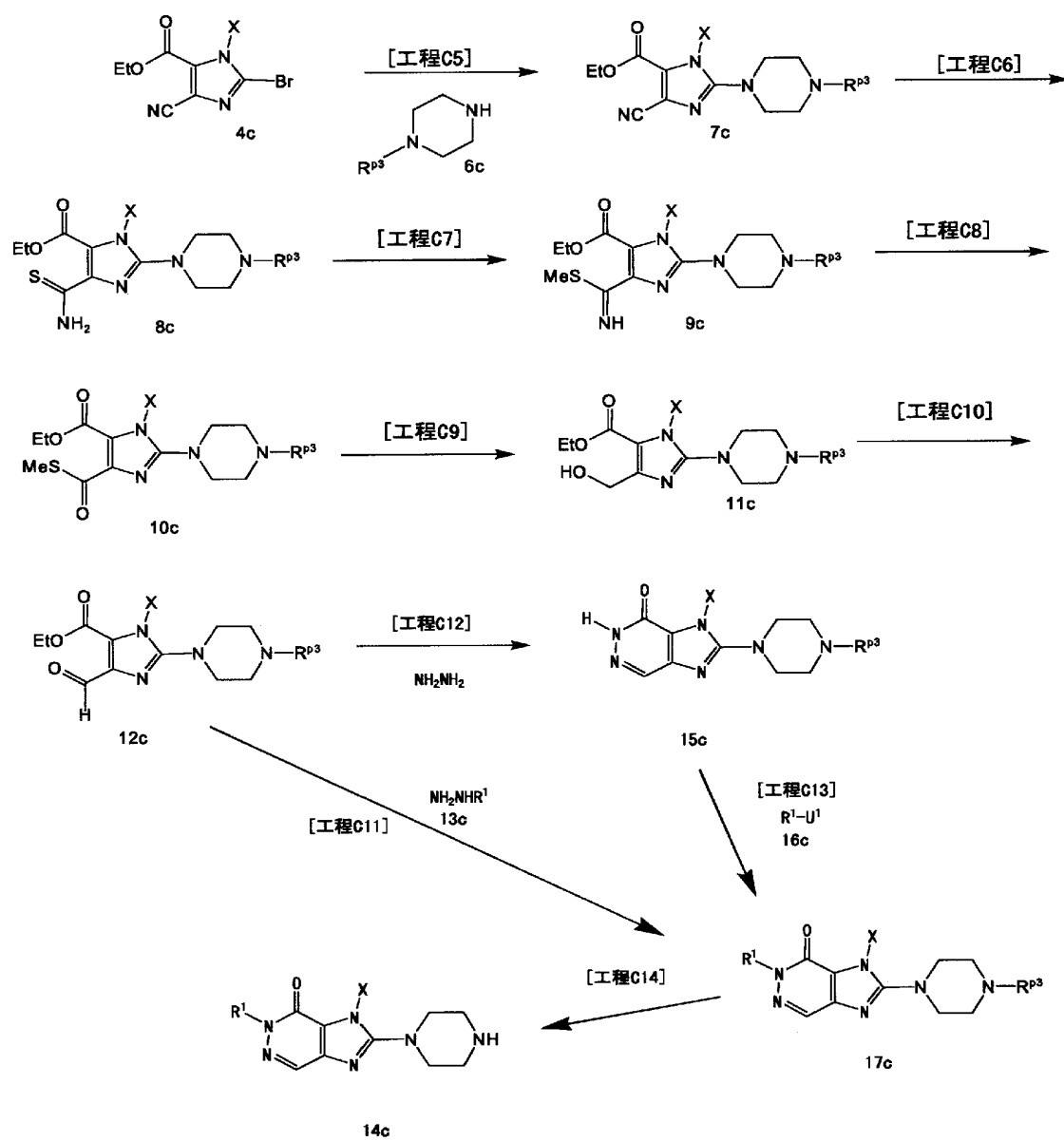
[0149] また、上記製造方法Bの[工程B3]において、化合物(3b)のかわりに、H-T^{1a}で表わされる化合物(8b)を、[工程B3]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程B4]～[工程B6]を適宜用いることにより、式

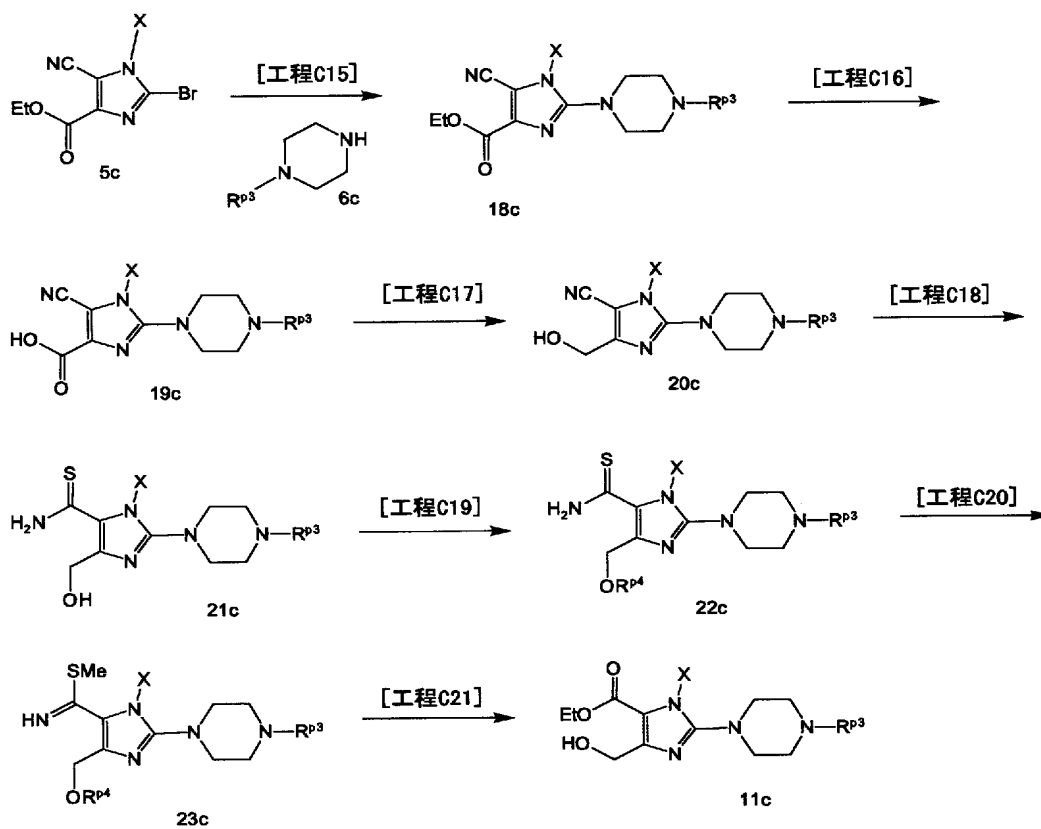


で表わされる化合物(10b)を得ることができる。化合物(8b)として好ましくは、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルなどをあげることができる。

[0150] 製造方法C







[0151] [工程C1]

化合物(1c)と化合物(1c-2)を反応させ、化合物(2c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0152] [工程C2]

化合物(1c)にエタノールを作用させ、化合物(3c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物(2c)のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物(3c)を得ることができる。この場合、酸は1〜2当量用いることが好ましい。

[0153] [工程C3]

化合物(2c)にエタノールを反応させ、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0154] [工程C4]

化合物(3c)と化合物(3c-2)を反応させ、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0155] [工程C5]

化合物(4c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(7c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0156] [工程C6]

化合物(7c)のチオアミド化反応により、化合物(8c)を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は2-10当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[0157] [工程C7]

化合物(8c)のメチル化試薬を反応させ、化合物(9c)を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は1.0-1.5当量用いることが好ましい。

[0158] メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0℃から50℃の温度で反応を行い、化合物(9c)を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物(9c)を得ることができる。この場合、塩基は1.0-1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

[0159] [工程C8]

化合物(9c)を加水分解することにより、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5〜50当量用いることが好ましい。

[0160] なお、R^{p3}がt-ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2〜3当量用いることが好ましい。

[0161] [工程C9]

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、1〜5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2〜3当量用いることが好ましい。

[0162] [工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガン、クロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用い、20℃から80℃の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5〜20当量用いることが好ましい。

[0163] [工程C11]

化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2〜10当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混合し、20℃から150℃の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

[0164] [工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラジンは2〜10当量用いることが好ましい。

[0165] [工程C13]

化合物(15c)と化合物(16c)を置換反応させることにより、化合物(17c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。化合物(16c)は1〜3当量用いることが好ましい。

[0166] [工程C14]

化合物(17c)のR^{p3}を脱保護して、化合物(14c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0167] [工程C15]

化合物(5c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(18c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0168] [工程C16]

化合物(18c)の加水分解反応により、化合物(19c)を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物(18c)を塩基存在下、0℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(19c)を得ることができる。

[0169] 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、

水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は1〜2当量用いることが好ましい。

[0170] [工程C17]

化合物(19c)に還元剤を反応させ、化合物(20c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

[0171] 還元剤としては、ボラン−テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。還元剤は5〜30当量用いることが好ましい。

[0172] 還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として1, 4−ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、−78℃から35℃で反応を行い、化合物(20c)を得ることができる。

[0173] または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物(19c)とクロロ酸イソブチル等の活性化剤と−78℃から20℃の温度で反応を行う。次いで−78℃から35℃の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物(20c)を得ることができる。反応溶媒として1, 4−ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

[0174] [工程C18]

化合物(20c)のチオアミド化反応により、化合物(21c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0175] [工程C19]

化合物(21c)を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物(22c)を得る工程である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、N, N−ジメチルホルムアミド、1, 4−ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4−ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N−ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としてはt−ブチルジメチルクロシラン、t−ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は1.0〜1.5当量、シリル化剤は1.0〜1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から80℃で反応を

行うことができる。

[0176] [工程C20]

化合物(22c)のメチル化により、化合物(23c)を得る工程である。

製造方法Cの[工程C7]と同様の条件で反応を行うことができる。

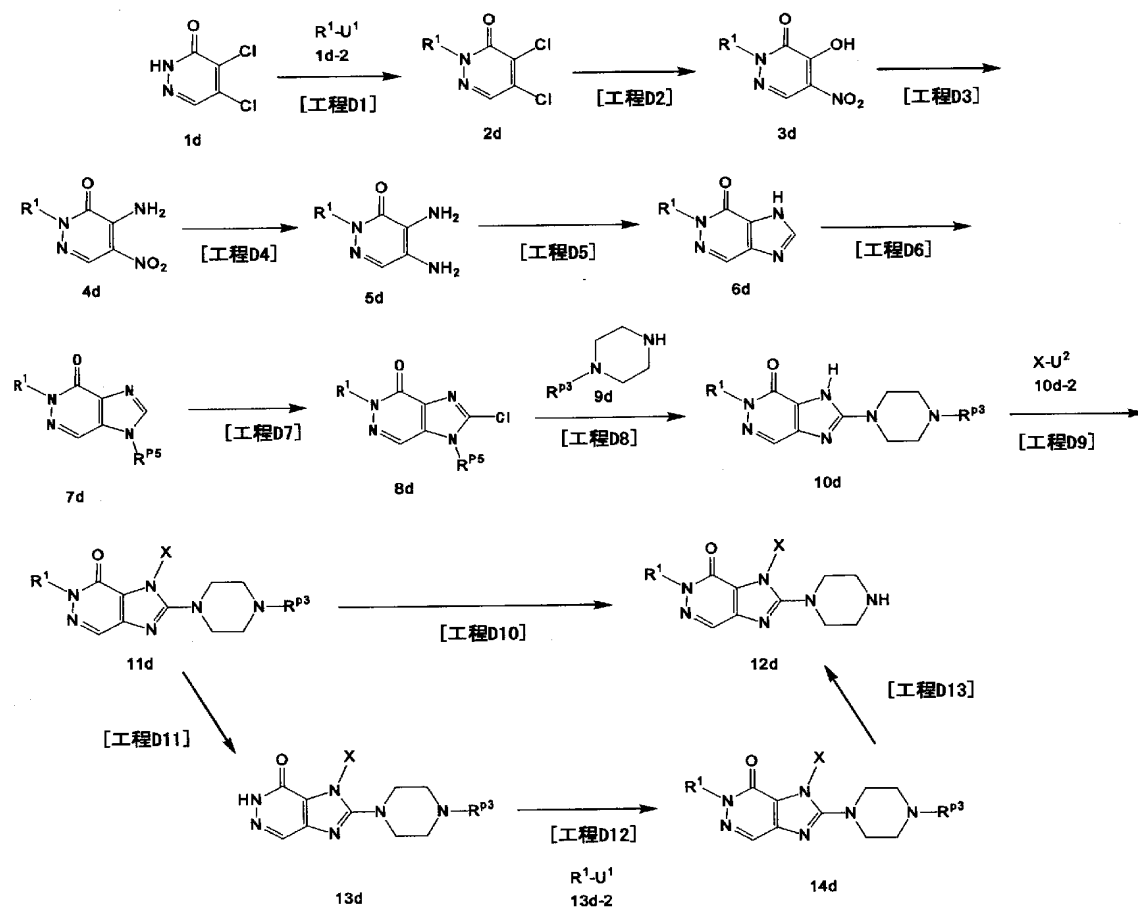
[0177] [工程C21]

化合物(23c)を加水分解することにより、化合物(24c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

[0178] こうした反応条件が $-R^{P3}$ の脱保護を伴う場合、 $-NH-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 R^{P3} が t -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸 t -ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

[0179] 製造方法D



[0180] [工程D1]

化合物(1d)と化合物(1d-2)を反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物(1d-2)は1〜1.5当量用いることが好ましい。

[0181] 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反

応を行う場合、塩基としては、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩基を1〜1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[0182] [工程D2]

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3〜5当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

[0183] [工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。

アンモニアは10〜20当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

[0184] [工程D4]

化合物(4d)を水素雰囲気下あるいは2〜3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で0.5〜10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[0185] [工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとし

ては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1〜20倍の量、カルボン酸無水物は3〜10当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で行うことができる

[0186] [工程D6]

化合物(6d)の1位のNH基を保護し、化合物(7d)を得る工程である。

保護剤としてはN, N-ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ-*t*-ブチル、ベンジルブロマイド等を用いることができる。保護剤は1〜1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ-*t*-ブチルの場合0.005〜0.1当量の4-ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で反応を行うことができる。

[0187] [工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物(7d)を−100℃から20℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物(8d)を得ることができる。またクロル化試薬の存在下で塩基を反応させ、化合物(8d)を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としては*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。塩基は1〜1.5当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロこはく酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1〜3当量用いることが好ましい。

[0188] [工程D8]

化合物(8d)に化合物(9d)を反応させ、化合物(10d)を得る工程である。製造方

法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0189] [工程D9]

化合物(10d)と化合物(10d-2)を置換反応させることにより、化合物(11d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0190] [工程D10]

化合物(11d)の R^{p3} を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0191] [工程D11]

化合物(11d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13d)を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

[0192] R^1 がベンジルオキシメチルの場合、化合物(11d)のジクロロメタン等の溶液中、 -100°C から 20°C の温度で、3〜10当量の三臭化ほう素または三塩化ほう素等を反応させて、化合物(13d)を得ることができる。

こうした反応条件が R^{p3} の脱保護を伴う場合、 $-\text{NH}-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 R^{p3} が t -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、 0°C から 80°C の温度で、二炭酸ジ- t -ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

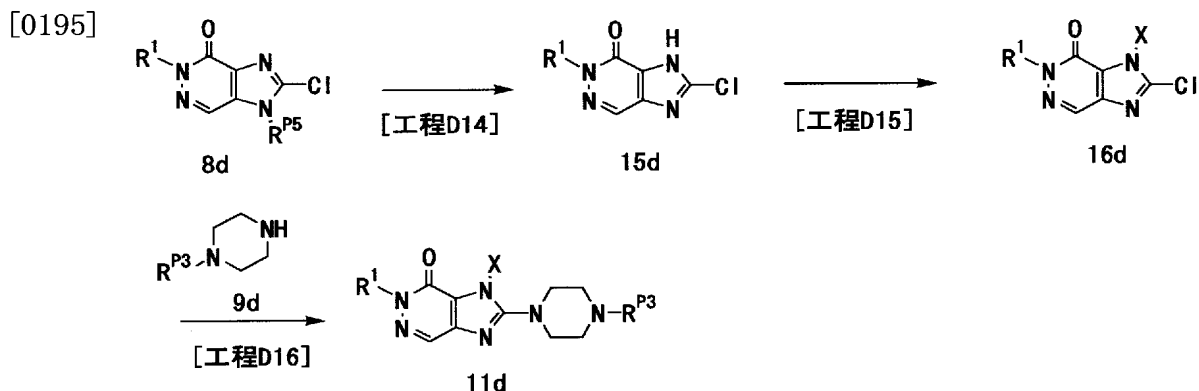
[0193] [工程D12]

化合物(13d)と化合物(13d-2)を反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。製造方法Dの[工程D1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0194] [工程D13]

化合物(14d)の R^{p3} を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。



[0196] [工程D14]

化合物(8d)を脱保護して、化合物(15d)を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えばt-ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、0℃から100℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物(8d)を単離することなく脱保護することもできる。

[0197] [工程D15]

化合物(15d)にXを導入して化合物(16d)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]と同様にX-U²を反応させることができる。

またアルコール(X-OH)を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール(X-OH)とアゾジカルボン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを-70度から50度で反応させることにより化合物(16d)を得ることができる。

[0198] [工程D16]

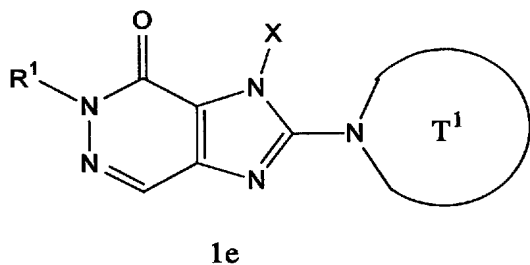
化合物(16d)と化合物(9d)を反応させて、化合物(11d)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

[0199] 製造方法E

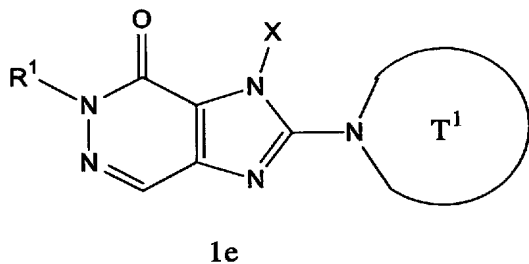
上記製造方法Cの[工程C5]または[工程C15]において、化合物(6c)のかわりに

、 $H-T^{1a}$ で表わされる化合物(8b)を、[工程C5]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程C6]～[工程C21]を適宜用いることにより、式



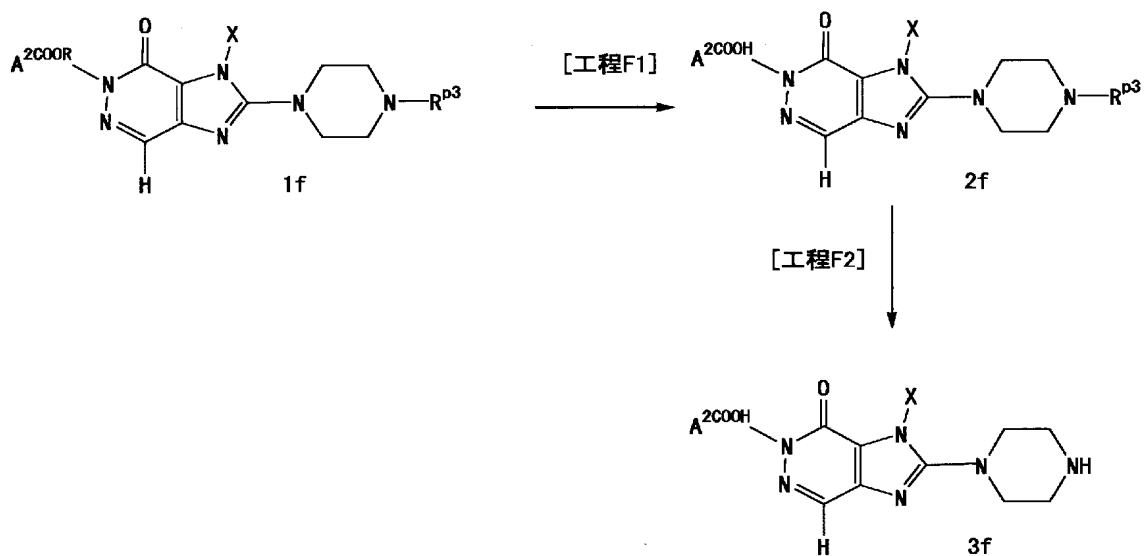
で表わされる化合物(1e)を得ることができる。

[0200] 上記製造方法Dの[工程D8]において、化合物(9d)のかわりに、 $H-T^{1a}$ で表わされる化合物(8b)を、[工程D8]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程D9]～[工程D13]を適宜用いることにより、式



で表わされる化合物(1e)を得ることができる。

[0201] 製造方法F



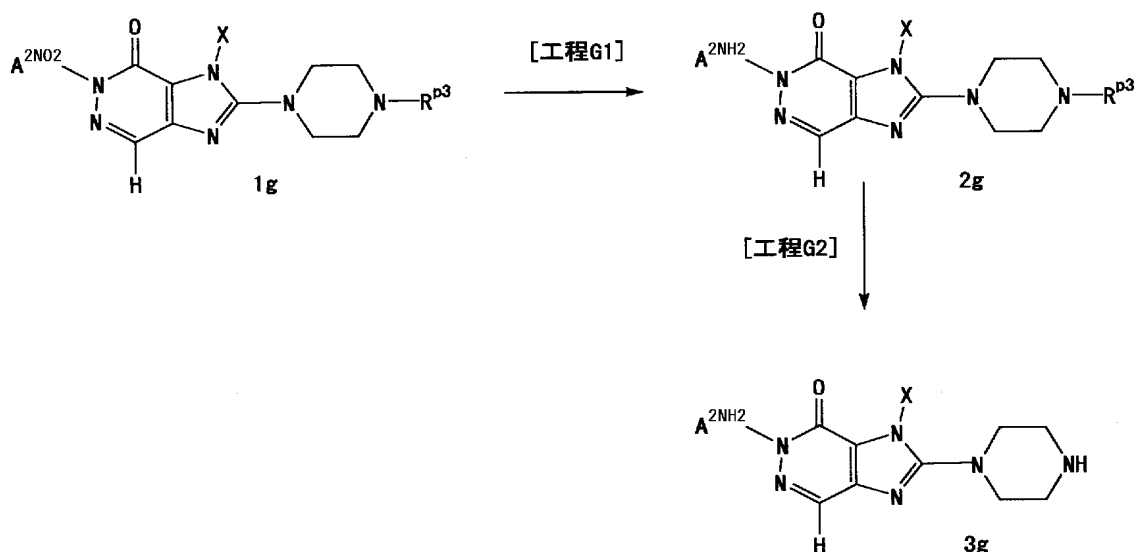
[0202] [工程F1]

化合物(1f)のエステル基を加水分解して、化合物(2f)を得る工程である。製造方法Cの[工程C16]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0203] [工程F2]

化合物(2f)の R^{p3} を脱保護して、化合物(3f)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0204] 製造方法G



[0205] [工程G1]

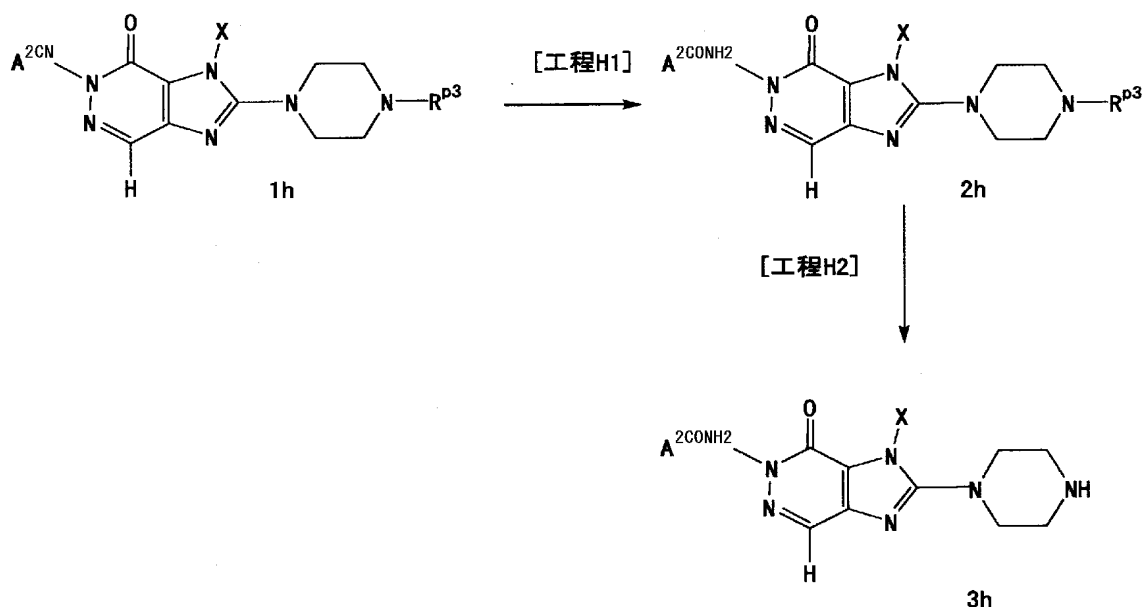
化合物(1g)のニトロ基を還元して、化合物(2g)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

[0206] [工程G2]

化合物(2g)の R^{p3} を脱保護して、化合物(3g)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0207] 製造方法H



[0208] [工程H1]

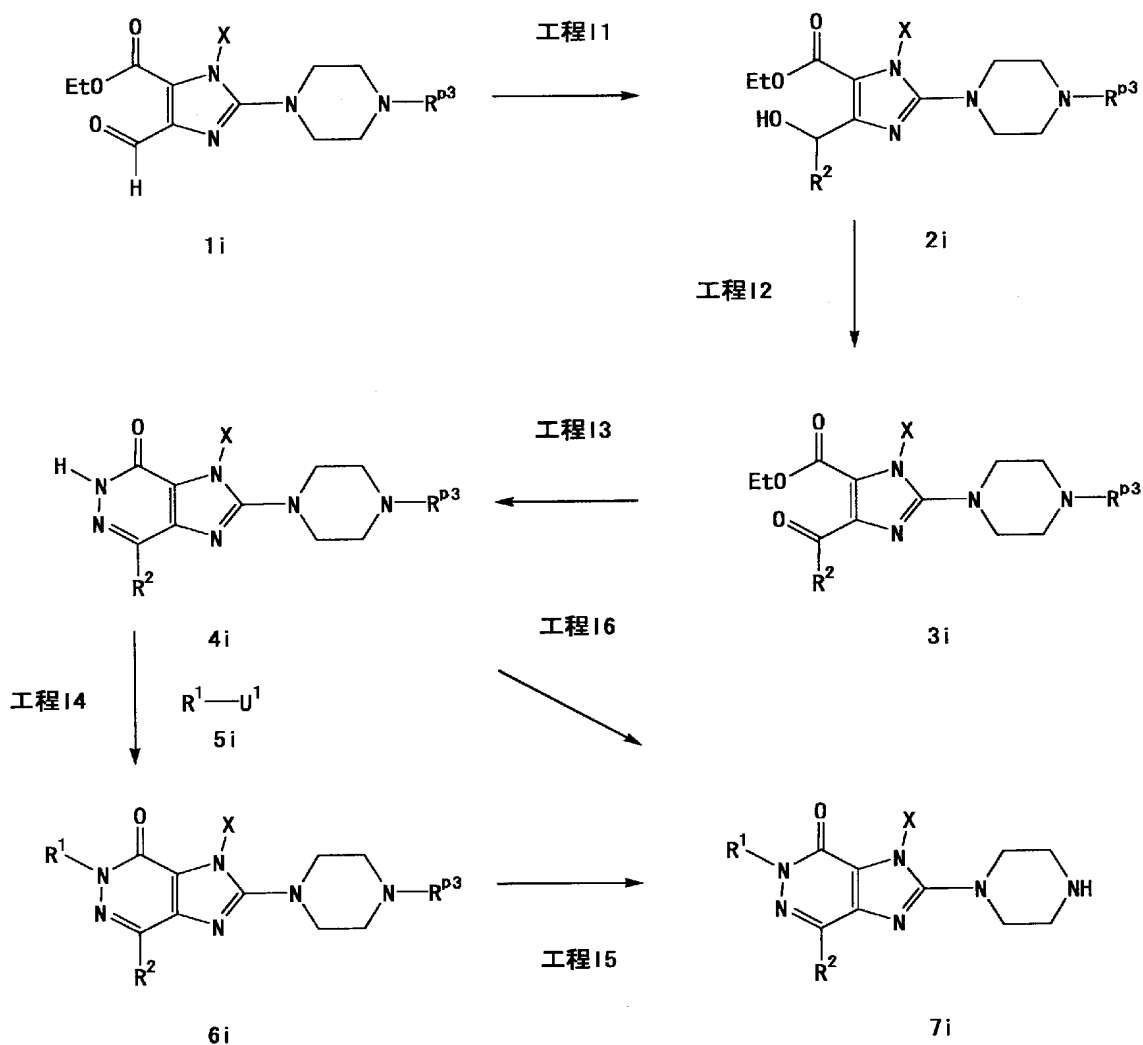
化合物(1h)のニトリル基を加水分解して、化合物(2h)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物(1h)を -20°C から 50°C の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物(2h)を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。

[0209] [工程H2]

化合物(2h)の $\text{R}^{\text{p}3}$ を脱保護して、化合物(3h)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0210] 製造方法I



[0211] [工程I1]

化合物(1i)にアルキル金属剤またはアリール金属剤を反応させ化合物(2i)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物(1i)に-100℃から100℃の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリールリチウム、アルキルグリニヤール、アリールグリニヤール等を反応させることができる。または、0℃から50℃の温度で、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中、アルキル亜鉛、アリール亜鉛を反応させることができる。

[0212] [工程I2]

化合物(2i)を酸化して化合物(3i)を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、二酸化マンガンを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、-50℃から50℃の温度で、デスマーチン パーヨーディナン(Dess-Martin periodinane)を用いることができる。

[0213] [工程I3]

化合物(3i)にヒドラジンを反応させ、化合物(4i)を得る工程である。製造方法Cの[工程C12]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0214] [工程I4]

化合物(4i)と化合物(5i)を置換反応させることにより、化合物(6i)を得る工程である。製造方法[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

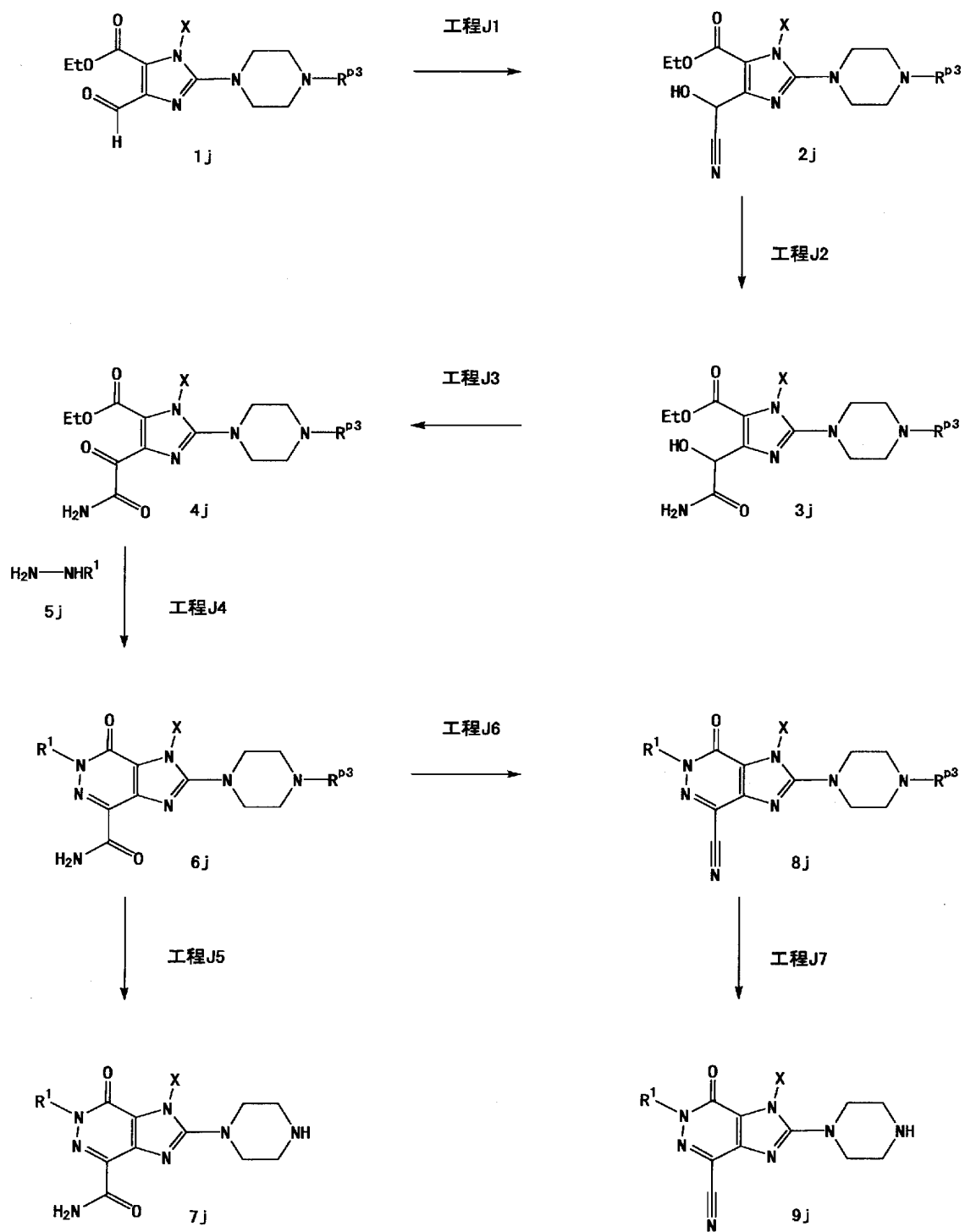
[0215] [工程I5]

化合物(6i)の R^{p3} を脱保護して、化合物(7i)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0216] [工程I6]

式中の化合物(7i)の R^1 がHの場合、化合物(4i)の R^{p3} を脱保護して、化合物(7i)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0217] 製造方法J



[0218] [工程J1]

触媒の存在下、化合物(1j)にシアノ化剤を反応させ、化合物(2j)を得る工程である。

シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

[0219] [工程J2]

化合物(2j)のニトリル基を加水分解して、化合物(3j)を得る工程である。製造方法Hの[工程H1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0220] [工程J3]

化合物(3j)の水酸基を酸化して、化合物(4j)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0221] [工程J4]

化合物(4j)に化合物(5j)を反応させ、化合物(6j)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0222] [工程J5]

化合物(6j)のR^{p3}を脱保護して、化合物(7j)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0223] [工程J6]

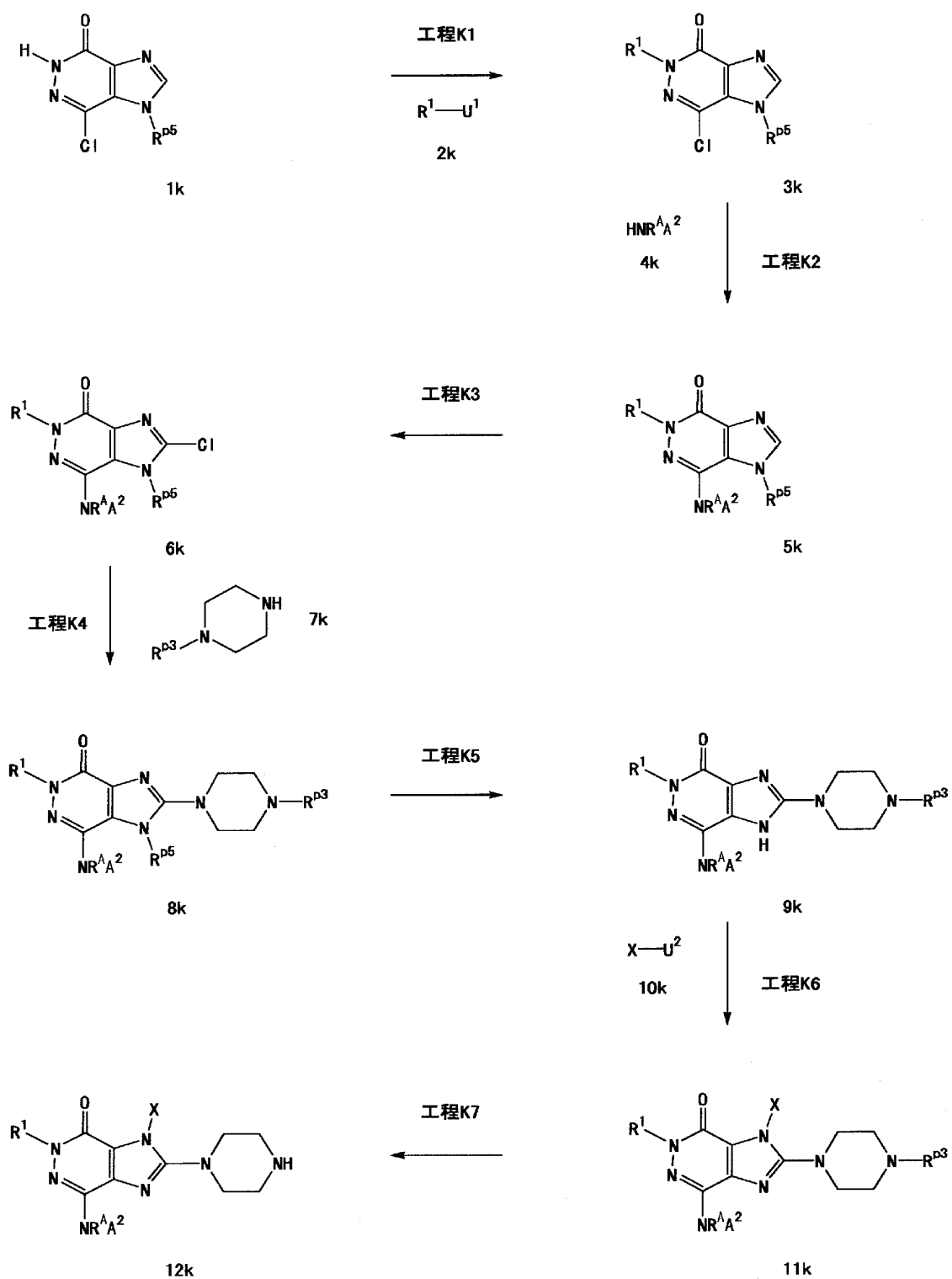
化合物(6j)のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物(8j)を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[0224] [工程J7]

化合物(8j)のR^{p3}を脱保護して、化合物(9j)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0225] 製造方法K



[0226] [工程K1]

化合物(1k)と化合物(2k)を置換反応させることにより、化合物(3k)を得る工程で

ある。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0227] [工程K2]

化合物(3k)と化合物(4k)を置換反応させることにより、化合物(5k)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、(3k)および(4k)を混合し、20℃から200℃の温度で反応を行い、化合物(5k)を得ることができる。

[0228] [工程K3]

化合物(5k)のクロル化により、化合物(6k)を得る工程である。製造方法Dの[工程D7]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0229] [工程K4]

化合物(6k)に化合物(7k)を反応させ、化合物(8k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0230] [工程K5]

化合物(8k)のR^{p5}を脱保護して、化合物(9k)を得る工程である。

R^{p5}の脱保護反応の条件としては、NH基保護基の脱離反応として、一般的に用いられている条件で行うことができる。

例えば、R^{p5}がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、-78℃から-30℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

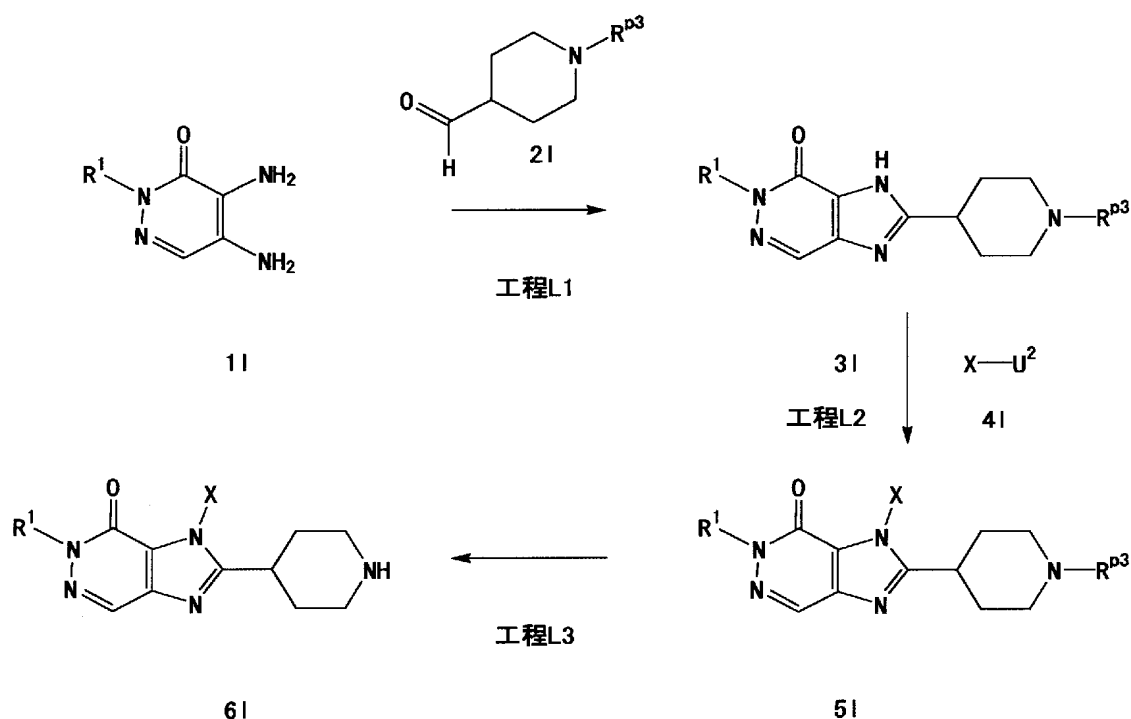
[0231] [工程K6]

化合物(9k)と化合物(10k)を置換反応させ、化合物(11k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0232] [工程K7]

化合物(11k)のR^{p3}を脱保護して、化合物(12k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0233] 製造方法L



[0234] [工程L1]

化合物(1I)と化合物(2I)を酸化剤の存在下で反応させ、化合物(3I)を得る工程である。

酸化剤としては、塩化鉄(III)等の塩を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は20℃から100℃で反応を行うことができる。

[0235] こうした反応条件がN-R^{p3}の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro³がtertブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-tertブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

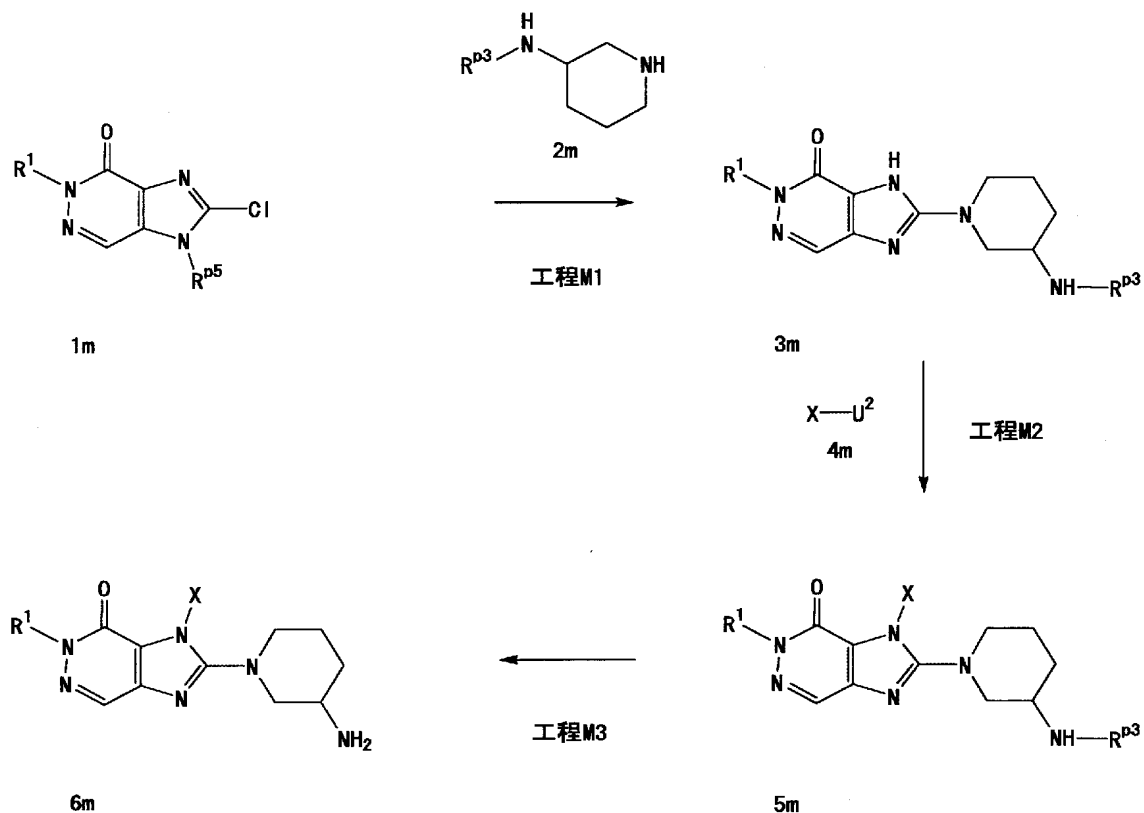
[0236] [工程L2]

化合物(3I)と化合物(4I)を反応させ、化合物(5I)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0237] [工程L3]

化合物(5l)の R^{p3} を脱保護して、化合物(6l)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0238] 製造方法M



[0239] [工程M1]

化合物(1m)に化合物(2m)を反応させ、化合物(3m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

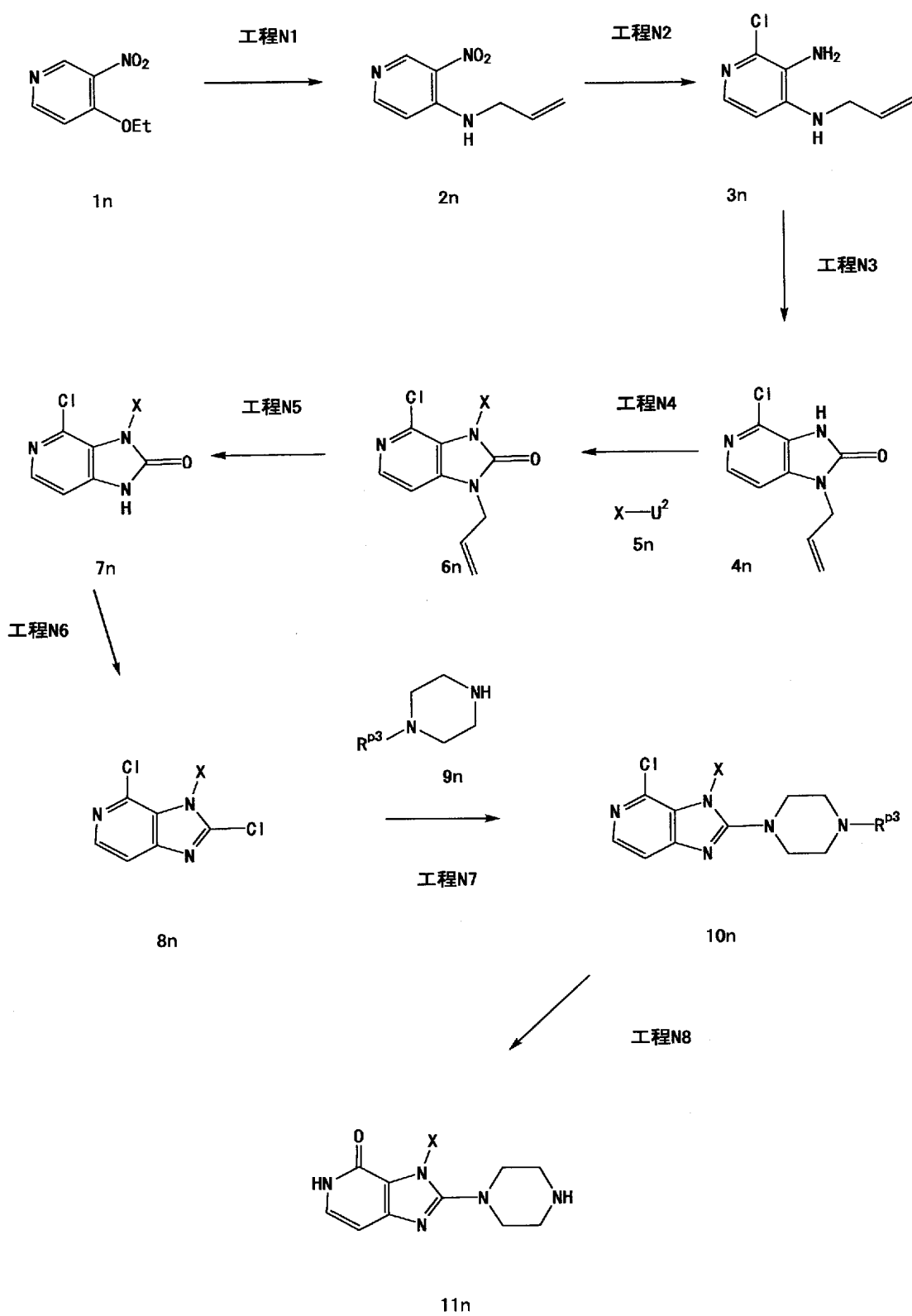
[0240] [工程M2]

化合物(3m)と化合物(4m)を反応させ、化合物(5m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0241] [工程M3]

化合物(5m)の R^{p3} を脱保護して、化合物(6m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0242] 製造方法N



[0243] [工程N1]

化合物(1n)にアリルアミンを反応させ、化合物(2n)を得る工程である。

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[0244] [工程N2]

化合物(2n)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3n)を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

[0245] [工程N3]

化合物(3n)に炭酸N, N' -ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物(4n)を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、20℃から100℃で行うことができる。

[0246] [工程N4]

化合物(4n)と化合物(5n)を反応させ、化合物(6n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0247] [工程N5]

化合物(6n)のアリル基を脱離させて化合物(7n)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃から100℃で、オスミウム酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(7n)を得ることができる。

[0248] [工程N6]

化合物(7n)をクロル化して、化合物(8n)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、五塩化リンの試薬を、0℃から150℃の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

[0249] [工程N7]

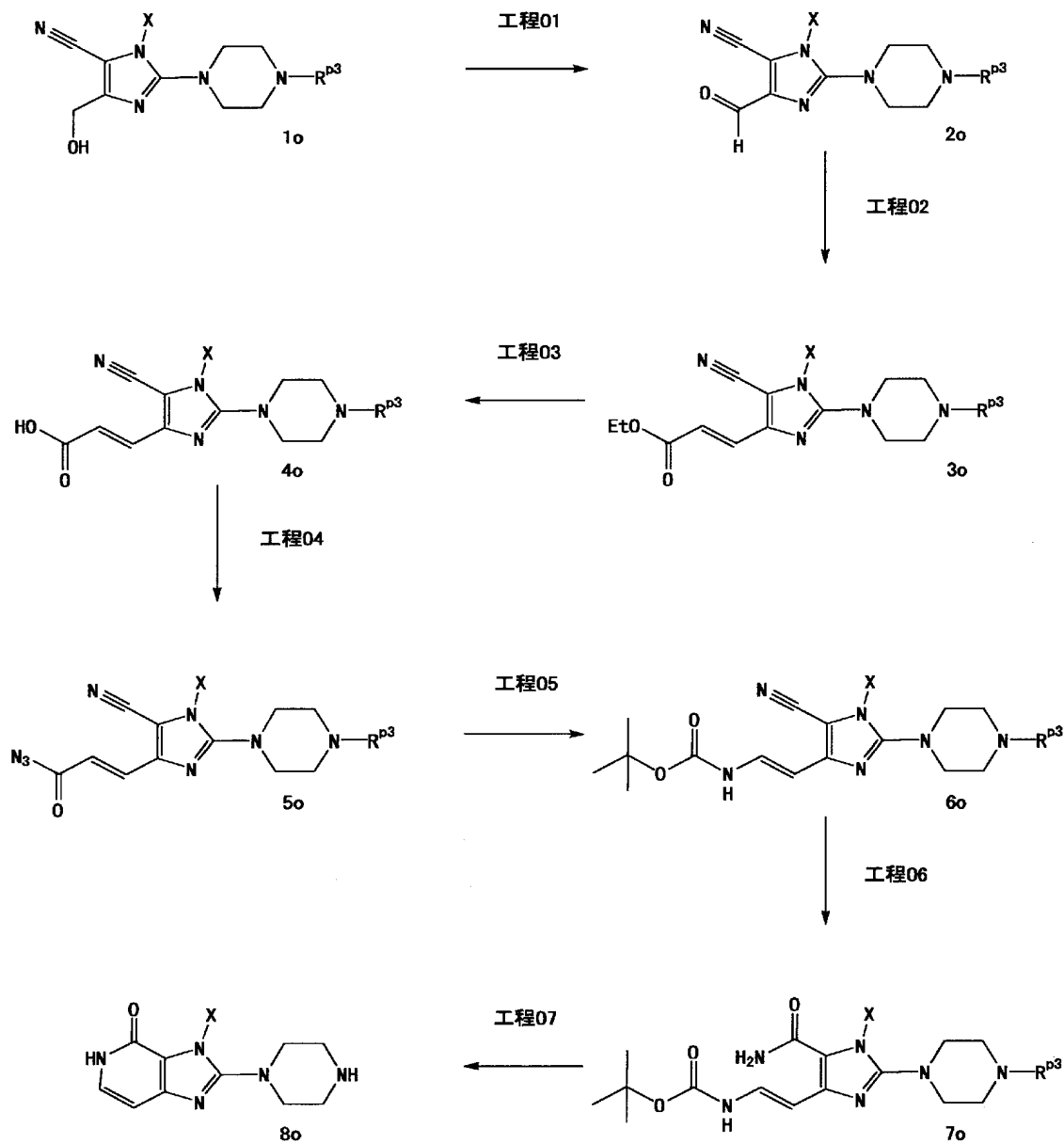
化合物(8n)に化合物(9n)を反応させることにより、化合物(10n)を得る工程であ

る。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0250] [工程N8]

化合物(10n)のR^{p3}を脱保護して、化合物(11n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0251] 製造方法O



[0252] [工程O1]

化合物(1o)の水酸基を酸化して、化合物(2o)を得る工程である。製造方法Iの[工

程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0253] [工程O2]

化合物(2o)とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物(3o)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[0254] [工程O3]

化合物(3o)のエステルを加水分解して、化合物(4o)を得る工程である。製造方法Cの[工程C16]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0255] [工程O4]

化合物(4o)に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物(5o)を得る工程である。

反応溶媒としては、トルエン、t-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、-50℃から50℃で反応を行うことができる。

[0256] [工程O5]

化合物(5o)を転位させ、化合物(6o)を得る工程である。

反応条件としては、t-ブタノール中で50℃から100℃で行うことができる。

[0257] [工程O6]

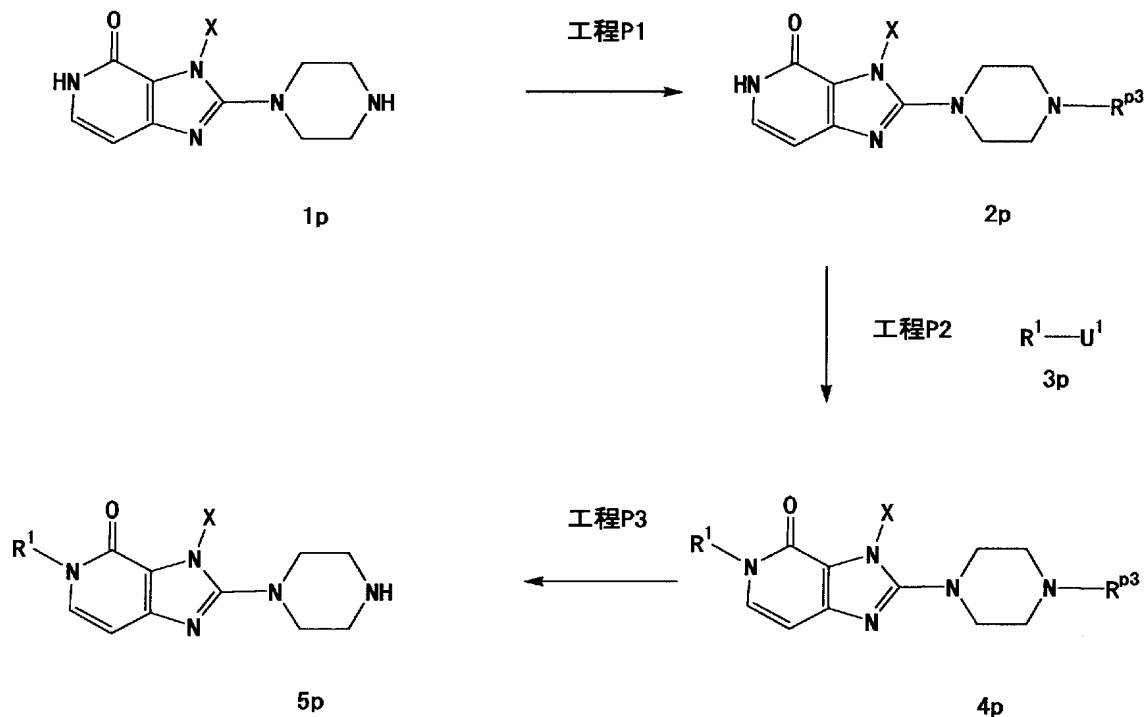
化合物(6o)のニトリル基を加水分解して、化合物(7o)を得る工程である。製造方法Hの[工程H1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0258] [工程O7]

化合物(7o)に酸を作用させ、化合物(8o)を得る工程である。

酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0℃から50℃で反応を行うことができる。

[0259] 製造方法P



[0260] [工程P1]

化合物(1p)を保護して、化合物(2p)を得る工程である。

NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、 R^{p3} が t -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ- t -ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

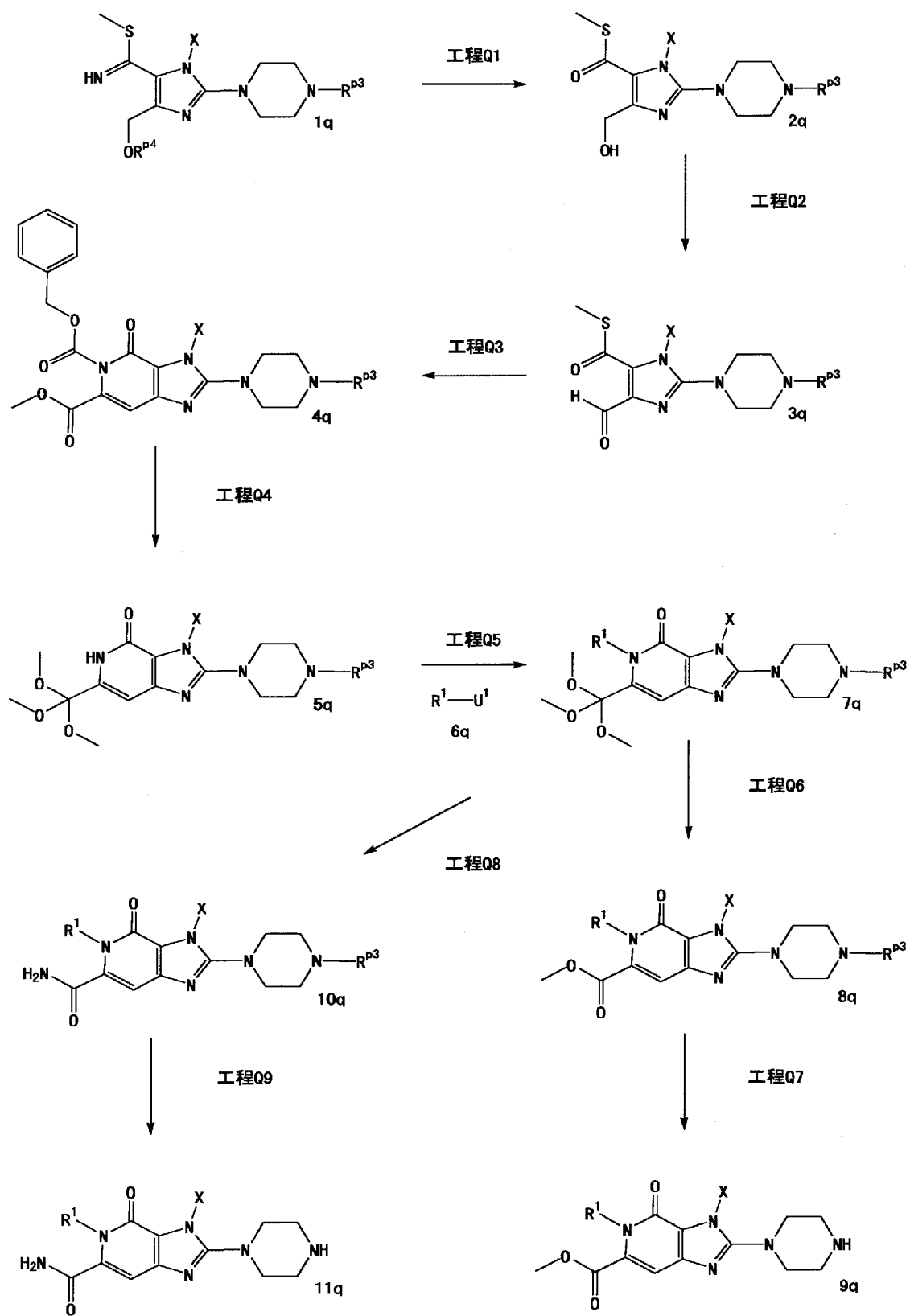
[0261] [工程P2]

化合物(2p)と化合物(3p)を反応させ、化合物(4p)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0262] [工程P3]

化合物(4p)の R^{p3} を脱保護して、化合物(5p)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0263] 製造方法Q



[0264] [工程Q1]

化合物(1q)を加水分解して、(2q)を得る工程である。

反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[0265] [工程Q2]

化合物(2q)の水酸基を酸化して、化合物(3q)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0266] [工程Q3]

化合物(3q)に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノ-(ジメトキシホスホリル)-酢酸メチルエステルを反応させ、化合物(4q)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[0267] [工程Q4]

化合物(4q)にナトリウムメキシドを反応させ、化合物(5q)を得る工程である。

溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0℃から80℃で反応を行うことができる。

[0268] [工程Q5]

化合物(5q)と化合物(6q)を反応させ、化合物(7q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0269] [工程Q6]

化合物(7q)に酸を作用させ、化合物(8q)を得る工程である。製造方法Oの[工程O7]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0270] [工程Q7]

化合物(8q)のR^{p3}を脱保護して、化合物(9q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0271] [工程Q8]

化合物(7q)をアンモニアと反応させ、化合物(10q)を得る工程である。

反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、20℃から150℃で反応を行うことができる。

[0272] [工程Q9]

化合物(10q)のR^{p3}を脱保護して、化合物(11q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[0273] 前記式(I)においてZ¹が-NR²-で表され、Z²がカルボニル基である化合物は、たとえば、欧州特許出願第1338595号(A2)に記載の方法により製造することができる。

[0274] 以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

[0275] 本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または化合物(I)の水和物として得られる場合、前記の化合物(I)のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0276] また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。

[0277] 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤

、ローション剤等として製剤化することができる。

製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

[0278] 例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例

例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0279] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0280] 外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0281] 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

[0282] 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03–1000mg、好

ましくは0.1–500mg、さらに好ましくは0.1–100mgを1日1–数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ – $3000\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、好ましくは約 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ – $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ である。

なお本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

図面の簡単な説明

[0283] 図1は、免疫を行ったマウスに対して試験化合物1Xを投与したときのEAE症状の時間的变化を、コントロール(メチルセルロース溶液投与群)および正常マウス(非免疫マウス)と比較したグラフである。

図2は、免疫を行ったマウスに対して試験化合物2X、3Xをそれぞれ投与したときのEAE症状の時間的变化を、コントロール(メチルセルロース溶液投与群)と比較したグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0284] 本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[0285] [製造例1]

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

a) 5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン1.0g、4-ジメチルアミノピリジン16mg、二炭酸ジ-t-ブチル1.6g、テトラヒドロフラン5mlの混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ-t-ブチル300mgのテトラヒドロフラン0.5ml溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応液に、t-ブチルメチルエーテル5mlを加え、氷冷して結晶をろ過し、標記化合物1.63gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

[0286] b) 2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

0℃で窒素の雰囲気下、5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1. 68gおよびヘキサクロエタン4. 15gのテトラヒドロフラン300ml溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド8. 4ml(1. 0モルテトラヒドロフラン溶液)を1時間かけて滴下し、30分攪拌した。2Nアンモニア水を加え、3時間攪拌した後、反応液を50mlまで濃縮し、t-ブチルメチルエーテル20mlで洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水10mlとt-ブチルメチルエーテル10mlで順次洗浄し、標記化合物1. 03gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

[0287] c) 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン7. 72gをテトラヒドロフラン400mlに懸濁させ、トリフェニルホスフィン14. 22gおよび2-ブチン-1-オール3. 85gを加え、0℃まで冷却した。アゾジカルボン酸ジ-t-ブチル12. 55gのテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン50mlおよびトリフルオロ酢酸50mlを加え、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル400mlに溶解し、水酸化ナトリウム5N水溶液200mlで洗浄した。水層を酢酸エチル100mlで抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より、標記化合物8. 78gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

[0288] d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン1. 183g、炭酸カリウム0. 829gとピペラジン-1-カルボ

ン酸 t-ブチルエステル1. 395gに1-メチル-2-ピロリドン5mlを加え、130℃で6時間加熱した。反応液を冷却し、水50mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を水50mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より、標記化合物1. 916gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.13 (s, 1H)

[0289] [製造例2]

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボ
ン酸 t-ブチルエステル

a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]100g、N, N-ジメチルホルムアミド1000mlの混合物に、1-ブロモ-2-ブチン55. 3ml、無水炭酸カリウム84. 9gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に1000mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を112g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.82 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.2\text{Hz}$, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br.s, 1H)

[0290] b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン112gをN, N-ジメチルホルムアミド2200mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド75. 3gを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に2200mlの水を加え、室温で1. 5時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を117g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.78 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.0\text{Hz}$, 2H) 11.34 (br.s, 1H)

[0291] c) 7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン

7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン 2.52g、オキシ塩化リン100mlの混合物を120℃にて14時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン4.15グラムを加え、120℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)にて精製し、標記化合物を2.40g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 5.21 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

[0292] d) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン 2.4g、炭酸水素ナトリウム1.46g、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル2.43g、アセトニトリル45mlの混合物を室温で2時間20分攪拌した。さらに炭酸水素ナトリウム0.73g、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.21gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を1N塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテルで洗い、白色の固体として標記化合物3.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H)

[0293] [実施例1]

[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

7-ベンジルキサンチン8.66gをN, N-ジメチルホルムアミド300mlに溶解し、水素化ナトリウム1.57g、クロロメチルピバレート7.7mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル1:1溶出分画より、標記化合物2.66gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

[0294] b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル2.66gをN, N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、炭酸カリウム1.6g、ヨウ化メチル1mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物2.16gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

[0295] c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル2.349gを酢酸100mlに溶解し、10%パラジウム炭素1gを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物1.871gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

[0296] d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキ

ゾー1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル1. 60g、2-クロロフェニルボロン酸1. 83g、酢酸銅(I) 1. 5gをN, N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、ピリジン3mlを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を1N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物724mgを得た。

[0297] e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル724mgをN, N-ジメチルホルムアミド15mlに懸濁し、N-クロロコハク酸イミド760mgを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル764mgを得た。このものをピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル4gと混合し、150° Cに加熱した。3時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物724mgを得た。

[0298] f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルをメタノール10ml、テトラヒドロフラン20mlに溶解し、

水素化ナトリウム200mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物450mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06–3.12 (m, 4H) 3.17–3.22 (m, 4H) 7.48 (dt, $J=1.6$, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, $J=2.0$, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, $J=2.0$, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, $J=1.6$, 8.0Hz, 1H).

[0299] g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(g-1)、および
4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(g-2)

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル78mgをオキシ塩化リン3mlに溶解し、120° Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン1mlに溶解した。このものを二炭酸ジ-t-ブチル50mg、テトラヒドロフラン1ml、炭酸水素ナトリウム100mg、水0. 5mlの懸濁液中に注ぎ、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル16mgを、ヘキサン-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル10mg得た。

[0300] h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル10mg、グリコール酸エチルエステル10mgをN-メチルピロリドン0. 2mlに溶解し、水素化ナトリウム10mg

を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸で洗浄し、4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル24mgを得た。このもの8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物2.11mgを得た。

MS m/e (ESI) 447($MH^+ - CF_3COOH$)₃

[0301] [実施例4]

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩
a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル1.871gをN, N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、炭酸カリウム1.5g、2-ブチニルブロマイド0.7mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物2.12gを得た。

[0302] b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例1f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.91 (t, $J=2.4$ Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

[0303] c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用いて、実施例1e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37–3.39 (m, 4H) 3.58–3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

[0304] d) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル10mgをN, N-ジメチルホルムアミド0. 2mlに溶解し、炭酸カリウム10mgを加え、50° Cにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物1. 07mgを得た。

MS m/e (ESI) 451($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0305] [実施例9]

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]プロピオン酸エチルエステル

実施例4d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル:富士シリシア化学製 NH-DM2035)を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 404(MH^+)

[0306] [実施例11]

7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(a-1)、および

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(a-2)

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル5. 127gをオキシ塩化リン75mlに溶解し、120℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン50mlに溶解した。このものを二炭酸ジ-t-ブチル7g、テトラヒドロフラン50ml、炭酸水素ナトリウム100g、水200mlの懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1. 348g^[1] ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)]を、ヘキサン-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル^[1]H-NMR(CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)]1. 238g得た。

[0307] b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgをメタノール0. 2mlに溶解し、水素化ナトリウム10mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1. 72mgを得た。

MS m/e (ESI) 317(MH⁺-CF₃COOH)

[0308] [実施例13]

[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル

[実施例14]

[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用い、エタノールの代わりに2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例11と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩[MS m/e (ESI) 361(MH⁺-CF₃COOH)]を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル [¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H); MS m/e (ESI) 389(MH⁺)]を得た。

[0309] [実施例16]

1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

実施例13において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例13と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415(MH⁺)

[0310] [実施例82]

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロ
プリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgをN-メチルピロリドン0.2mlに溶解し、シアン化ナトリウム10mgを加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル14mgを得た。このもの5mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.12mgを得た。

MS m/e (ESI) 312(MH⁺-CF₃COOH)

[0311] [実施例95]

7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]
ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.0g、酢酸ナトリウム580mg、ジメチルスルホキシド10mlの混合物を、80℃の油浴中24時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を50-70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物800mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56–3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)

[0312] b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物3.45mgを得た。

MS m/e (ESI) 307(MH⁺-CF₃COOH)

[0313] [実施例96]

2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル100mg、2-シアノベンジルブロマイド60mg、無水炭酸カリウム68mg、N, N-ジメチルホルムアミド1mlの混合物を室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン(1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を30–50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物50mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43–3.49 (m, 4H) 3.58–3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

[0314] b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒド

ロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mg、50%ジメチルアミン水溶液20 μ l、N, N-ジメチルホルムアミド0.2mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物6.5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

[0315] c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6.5mgにトリフルオロ酢酸0.5mlを加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物6.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

[0316] [実施例115]

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル[CAS No 50847-09-1] 16.80gのエタノール170ml溶液に硫酸4.56mlを加え、48時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル500mlおよび水200mlを加え、有機層を無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム14.1gおよび2-ブチニルブロマイド8.6mlを加え、室温で18時間攪拌した。酢酸エチル500mlを加え、水300mlで3回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液300mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)溶出分画より、標記化合物4.09gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 5.16 (s, 2H)

[0317] b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル4.09gをピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル7.70gと混合し、150°Cに加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物4.47gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 4.89 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

[0318] c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.80gのエタノール20ml溶液に硫化アンモニウム50%水溶液5mlを加え、14時間60°Cで加熱した。酢酸エチル100mlおよび水50mlを加え、有機層を水50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物0.58gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H)
3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88
(br.s, 1H)

[0319] d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニ
イミドイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ
ル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダ
ゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.58gのジクロロメ
タン20ml溶液にテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム0.235を加え、室温で18
時間攪拌した。ジクロロメタン50mlを加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液20mlで
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物0.55gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.12-3.16
(m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

[0320] e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニ
ル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニイミ
ドイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0
.55gのエタノール30ml溶液に2N塩酸水溶液5mlを加え、5時間60℃で加熱した。
反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル25mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液を加
えた。水層を酢酸エチル25mlで抽出し、有機層を合わせ、1N水酸化ナトリウム水溶
液1mlを含んでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチ
ルアミン0.10mlおよび二炭酸ジ-t-ブチル0.256gを加え、室温で15時間攪拌し
た。酢酸エチル25mlを加え、0.1N塩酸10ml、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液10
mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-
酢酸エチル(4:1)溶出分画より、標記化合物0.15gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16–3.20 (m, 4H) 3.55–3.59 (m, 4H) 4.35 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.80 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

[0321] f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

0°Cで4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.265gのエタノール8ml溶液に酢酸水銀(II)0.187gおよび水素化ほう素ナトリウム0.090を加え、室温で4時間攪拌した。更に酢酸水銀(II)0.187gおよび水素化ほう素ナトリウム0.090を加えた後、15時間室温で攪拌した。酢酸エチル100mlおよび0.5N塩酸50mlを加え、有機層を水50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より、原料を0.172g回収し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より、標記化合物0.061gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.17–3.21 (m, 4H) 3.41 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 3.56–3.60 (m, 4H) 4.36 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.75 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 4.81 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

[0322] g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.061gのジクロロメタン2ml溶液に二酸化マンガン0.120gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(7:3)溶出分画より、標記化合物0.055gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.23–3.26 (m, 4H)

3.55–3.59 (m, 4H) 4.45 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 10.36 (s, 1H)

[0323] h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.055gのエタノール2.5ml溶液にメチルヒドラジン0.05mlを加え、80℃で15時間、更に130℃で14時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より、標記化合物0.035gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38–3.42 (m, 4H) 3.61–3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 387.4(MH⁺)

[0324] i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.0351gのジクロロメタン0.4ml溶液にトリフルオロ酢酸0.4mlを加え、1時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物0.0295gを得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45–3.49 (m, 4H) 3.65–3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 287.09(MH⁺-CF₃COOH)

[0325] [実施例116]

5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン

5-ベンジルオキシメチルイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン-1-スルホン酸ジメチルアミド

5-ベンジルオキシメチルイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン[CAS No 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481頁、1984) 3.04gのジクロロメタン50ml溶液にトリエチルアミン2.08g、N,N-ジメチルスルファモイルクロライド2.80および4-ジメチルアミノピリジン0.22gを加え、4時間加熱還流した。酢酸エチル250mlを加え、1N塩酸水溶液50ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物2.86gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)

[0326] b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキシ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

窒素雰囲気下、-78°Cで5-ベンジルオキシメチル-4-オキシ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド3.34gのテトラヒドロフラン150ml溶液にn-ブチルリチウム5.3ml(2.0モルシクロヘキサン溶液)を加え、1時間-78°Cで攪拌した後、ヘキサクロエタン3.26gのテトラヒドロフラン20ml溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液25mlを加え、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を水25mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液25mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物2.31gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

[0327] c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド2. 31gおよびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル4. 49gを150℃で2時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物1. 94 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br.s, 1H)

[0328] d) 4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0. 216gのN, N-ジメチルホルムアミド20ml溶液に炭酸カリウム0. 74gおよび2-ブチニルブロマイド0. 078gを加えた。16時間室温で攪拌した後、酢酸エチル50mlを加え、有機層を水20mlで三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物0. 139gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

[0329] e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0. 0073gを実施例115i)と同様に処理し、精製して、標記化合物0. 0043gを得た。

。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 3.45–3.49 (m, 4H) 3.65–3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17–7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 393.28 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0330] [実施例117]

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

窒素雰囲気下、4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル0.123gのジクロロメタン8ml溶液を -78°C に冷却し、三塩化ほう素1.9ml(1.0モルジクロロメタン溶液)を加えた。 -78°C で5時間攪拌した後、ジクロロメタン-メタノールの1:1混合溶媒10mlを加え、 -78°C で更に2時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール10mlを加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン3mlに溶解し、2時間過熱還流した。この溶液0.3mlを減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.005gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45–3.49 (m, 4H) 3.65–3.69 (m, 4H) 5.16 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.21 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 273.16 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0331] [実施例118]

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル200mgを1-メチル-2-ピ

ロリドン2. 0mlに溶解し、サリチルアミド85mg、炭酸カリウム129mgを加え、100°Cにて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5. 0mlの水を加えた。室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を221mg(89%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.43 (s, 9H) 1.79 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.23–3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48–3.52 (m, 4H) 4.95 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 6.59 (td, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H) 6.63 (dd, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H) 7.14 (ddd, $J=8.0, 7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H) 7.80 (dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 522(MH^+)

[0332] b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル210 mgにメタノール3. 5ml、4N塩酸-酢酸エチル溶液を2. 1ml加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を177mg(96%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.28–3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54–3.58 (m, 4H) 5.04 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.96 (br.t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) 6.99 (br.d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.46 (ddd, $J=8.0, 7.0, 1.5\text{Hz}$, 1H) 7.93 (br.d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 422($\text{MH}^+ - \text{HCl}$)

[0333] [実施例119]

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

a) 5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

室温で5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン[CAS No 76756-58-6](Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica Journal of Organic Chemistry 46、p2467、1981; シー・フong・チェン、レー

モンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリ 46、2467頁、1981) 78.8gをジクロロメタン2.5lに懸濁させ、トリエチルアミン78.8を加えた。トリチルクロライド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7.5lを加え、水3lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液3lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(20:80から0:100)溶出分画より、標記化合物136.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

[0334] b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、 -75°C で5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン68.3gのテトラヒドロフラン4l溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220ml(1.0モルテトラヒドロフラン溶液)を加え、 -75°C で1時間攪拌した後、ヘキサクロエタン82.3gのテトラヒドロフラン200ml溶液を加え、 -20°C まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液5lを加え、酢酸エチル4lで抽出した。有機層を水5lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を t -ブチルメチルエーテル150mlに懸濁させ、濾取し、 t -ブチルメチルエーテル100mlで二回洗浄した。標記化合物69.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

[0335] c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン69.7gとピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル153.4gを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら 100°C まで加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を 150°C まで上げ、この温度で1時間反応させた。反応液を冷却した後、 t -ブチルメチルエーテル250mlに分散させ、懸濁物を濾取した。 t -ブチルメチルエーテル200mlで2回、水200mlで3回、また再び t -ブチルメチルエーテル200mlで2回洗浄し、

乾燥した後、標記化合物50.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 3.56–3.62 (m, 4H) 3.73–3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H)
12.65 (br.s, 1H)

[0336] d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、15°Cで4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル88.4gのN, N-ジメチルホルムアミド5.5l溶液に炭酸カリウム43.9gおよび2-ブチニルブロマイド27.8mlを順次加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、水10lに注ぎ、酢酸エチル5lで抽出した。有機層を水5lで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗浄し、水層を酢酸エチル3lで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2から3:7)溶出分画より、標記化合物54.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38–3.42 (m, 4H) 3.61–3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

[0337] e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル54.3gのジクロロメタン200ml溶液にトリフルロ酢酸200mlを加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム10%水溶液1lを少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル1lおよび水酸化ナトリウム5N水溶液500mlを加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン1lで5回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム2N水溶液500mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物30.5gの結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.05–3.09 (m, 4H) 3.38–3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.13 (s, 3H)

[0338] [実施例119–2]

3–(2–ブチニル)–5–メチル–2–(ピペラジン–1–イル)–3, 5–ジヒドロイミダゾ[4, 5–d]ピリダジン–4–オン トルエン–4–スルホン酸塩

3–(2–ブチニル)–5–メチル–2–(ピペラジン–1–イル)–3, 5–ジヒドロイミダゾ[4, 5–d]ピリダジン–4–オン98. 7mgをエタノール1mlに溶解し攪拌下、p–トルエンスルホン酸1水和物101mgのエタノール1ml溶液を加え、氷冷下2時間攪拌した。析出物を濾取し、50°Cで1時間減圧乾燥し標記化合物153. 2mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO–d₆)

δ 1.79 (t, $J = 2 \text{ Hz}$, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25–3.35 (m, 4H) 3.50–3.54(m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 2H) 7.10 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H) 7.47 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br.s, 2H)

また、この標記化合物107. 95mgを用いてアセトンより再結晶し、標記化合物84. 9mgの結晶を得た。

[0339] [実施例120]

2–(3–アミノピペリジン–1–イル)–3–(2–ブチニル)–5–メチル–3, 5–ジヒドロイミダゾ[4, 5–d]ピリダジン–4–オン トリフルオロ酢酸塩

a) 3–*t*–ブトキシカルボニルアミノピペリジン–1–カルボン酸 9H–フルオレン–9–イルメチルエステル

3–カルボキシピペリジン–1–カルボン酸 9H–フルオレン–9–イルメチルエステル 5. 01gの*t*–ブタノール10ml溶液にジイソプロピルエチルアミン1. 84gおよびジフェニルホスホリルアジド4. 71gを加え、窒素雰囲気下、60°Cで18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル150mlを加えた。有機層を5%硫酸水溶液100ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液100ml、水100mlおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン–酢酸エチル(4:1)溶出分画より、標記

化合物1. 88gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.45 (s, 9H) 1.45–1.72 (m, 3H) 1.82–1.87 (br.s, 1H) 3.09–3.30 (br.s, 2H) 3.58 (br.s, 2H) 3.82–3.98 (br.s, 1H) 4.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 4.27–4.48 (br.s, 2H) 4.52–4.59 (br.s, 1H) 7.32 (dd, $J=10.3, 10.0\text{Hz}$, 2H) 7.39 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 2H) 7.59 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H) 7.75 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H)

[0340] b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル1. 88gのエタノール250ml溶液にジエチルアミン25mlを加え、18時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン150mlおよびクエン酸10%水溶液100mlに溶解した。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン100mlで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物0. 79gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.45 (s, 9H) 1.41–1.53 (m, 2H) 1.65–1.72 (m, 1H) 1.79–1.86 (m, 1H) 2.48–2.56 (m, 1H) 2.64–2.70 (m, 1H) 2.78–2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, $J=12.0, 4.0\text{Hz}$, 1H) 3.48–3.62 (br.s, 1H) 4.71–4.88 (br.s, 1H)

[0341] c) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン0. 020gおよびピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル0. 040gを混ぜ、窒素の雰囲気下、150°Cで1時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、[1-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル0. 016gを得た。これの0. 0080gをN, N-ジメチルホルムアミド0. 6mlに溶解し、炭酸カリウム0. 0038gおよび2-ブチニルブロマイド0. 003mlを加え、室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチル1mlおよび水1mlに分散し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン0. 5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0. 5ml

を加えた。1時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル—水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.0046gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.74–1.80 (br.s, 1H) 1.82 (br.s, 3H) 1.96–2.19 (br.m, 3H) 3.43–3.79 (br.m, 5H)
3.86 (s, 3H) 5.05 (br.d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H) 5.23 (br.d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H) 8.15 (s, 1H)

[0342] [実施例122]

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド

4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル53.0gをトリフルオロ酢酸160mlに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液に2M水酸化ナトリウム水溶液1250mlを滴下し、室温にて1時間50分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60℃で一晩乾燥し標記化合物を42.8g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$

δ 1.78 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 2.82–2.86 (m, 4H) 3.18–3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.58 (td, $J=8.4$, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, $J=8.0$, 0.8Hz, 1H) 7.14 (ddd, $J=8.0$, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, $J=7.6$, 2.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422(MH^+)

[0343] [実施例229]

7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル

実施例96aで得られた4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル8mg、シアン化ナトリウム10mg、N, N-ジメチルホルムアミド0.3mlの混

合物を室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し標記化合物6. 1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, J=8Hz, 1H) 7.44 (t, J=8Hz, 1H) 7.55 (t, J=8Hz, 1H) 7.74 (d, J=8Hz, 1H)

[0344] b) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6. 1mg、トリフルオロ酢酸0. 2mlの混合物を室温20分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-60%メタノール/水(0. 1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物5. 0mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8Hz, 1H) 7.54 (t, J=8Hz, 1H) 7.68 (t, J=8Hz, 1H) 7.94 (d, J=8Hz, 1H) 9.36 (br.s, 2H)

[0345] [実施例230]

3-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0. 2mlに溶解し、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミド8mg、炭酸カリウム8mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%

トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2. 93mgを得た。

MS m/e (ESI) 524($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)₃

[0346] [実施例234]

2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例230において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例230と同様に処理し、標記化合物3. 74mgを得た。

MS m/e (ESI) 523($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)₃

[0347] [実施例242]

8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル

ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル24. 3g、トリエチルアミン26ml、酢酸エチル300mlの混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル(30%トルエン溶液)88gを30分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール200ml、5モル水酸化ナトリウム水溶液40mlを加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水200mlを加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に5モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣30. 9gを得た。

[0348] この残渣30g、ジフェニルリン酸アジド24. 5ml、トリエチルアミン15. 9ml、tert-ブタノール250mlの混合物を室温で1. 5時間攪拌し、さらに100℃の油浴中20時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を10-20%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物21. 4gを得た。

¹H-NMR(CDCl_3)₃

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br.s, 1H) 5.13 (s, 2H)

7.26–7.40(m, 5H)

[0349] b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル10g、10%パラジウム炭素500mg、エタノール100mlの混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物6.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.44 (s, 9H) 1.47–1.80 (m, 4H) 2.45–2.60 (m, 1H) 2.60–2.75 (m, 1H) 2.75–2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H) 3.57 (br.s, 1H) 4.83 (br.s, 1H)

[0350] c) [1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン1.25g、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル1.0g、アセトニトリル10mlの混合物を室温で10分攪拌後、トリエチルアミン0.63mlを10分かけて滴下、そのまま室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物1.79gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (s, 9H) 1.60–2.02 (m, 4H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.32–3.41 (m, 1H) 3.42–3.52 (m, 1H) 3.67–3.76 (m, 1H) 3.80–3.91 (m, 1H) 4.76–4.90 (m, 3H)

[0351] d) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル1.79g、酢酸ナトリウム1.0g、ジメチルスルホキシド18mlの混合物を120°Cの油浴中3時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水18mlを加え室温まで冷却した。結晶をろ過、水洗、t-ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物1.59gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.39 (s, 9H) 1.34–1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11Hz, 1H) 2.95 (t,

J=11Hz, 1H) 3.48–3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8Hz, 1H)

[0352] e) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル100mg、無水炭酸カリウム66mg、2-シアノベンジルブロマイド70mg、N, N-ジメチルホルムアミド1mlの混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物44. 7mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.59–1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 1.86–1.94 (m, 2H) 3.20–3.50 (m, 3H) 3.66 (d, J=7Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.88–5.06 (m, 3H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.38 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.70 (d, J=8Hz, 1H)

[0353] f) [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル15mg、シアン化ナトリウム20mg、N, N-ジメチルホルムアミド0. 2mlの混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー(3回展開)精製し、標記化合物10. 3mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.52–1.98 (m, 4H) 1.81(t, J=2Hz 3H) 3.24 (dd, J=7Hz, 12Hz, 1H) 3.30–3.40 (m, 1H) 3.46–3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.86–5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8Hz, 1H) 7.42 (t, J=8Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2Hz, 8Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2Hz, 8Hz, 1H)

[0354] g) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6

6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル10.3mg、トリフルオロ酢酸0.2mlの混合物を20分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物8.0mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3.42 (br.s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.26 (d, J=8Hz, 1H) 7.53 (t, J=8Hz, 1H) 7.66 (t, J=8Hz, 1H) 7.93 (d, J=8Hz, 1H) 8.16 (br.s, 3H)

[0355] [実施例248]

2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル700mgをジメチルスルホキシド7.0mlに溶解し、ヨウ化メチル114 μl、炭酸カリウム299mgを加えた。室温にて30分攪拌後、反応液に40mlの水を加えた。室温で30分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を540mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J= 17.6, 2.4Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6Hz, 1H)

[0356] b) 2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル10mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3mlに溶解し、サリチルアミド10mg、炭酸カリウム10mgを加え、10

0°Cにて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物5.54mgを得た。

MS m/e (ESI) 436(MH⁺-CF₃COOH)

[0357] [実施例258]

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

室温で3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩0.448gのN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液にトリエチルアミン0.299g、4-ジメチルアミノピリジン0.023g、および二炭酸ジ-t-ブチル0.645gを加え、5時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの5N水溶液2mlを加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200mlおよび塩化アンモニウムの飽和水溶液100mlに注ぎ、有機層を水100mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物0.298gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br.s, 1H)

[0358] b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.010gのN,N-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液に炭酸カリウム0.005gおよび3-ブロモ-1-プロペン0.003mlを加え、室温で10時間攪拌した。反応液に酢酸エチル1ml、水1mlを加え分液

し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン0.5mlおよびトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル—水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.011gを得た。

MS m/e (ESI) 311.29($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0359] [実施例266]

3-(2-ブチニル)-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩
4-[1-(2-ブチニル)-7-オキシ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421.33($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0360] [実施例267]

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキシ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩
4-[1-(2-ブチニル)-7-オキシ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.81 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H) 7.45 (td, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H) 7.59 (td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H) 7.75 (dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.32($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0361] [実施例297]

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキシ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩
4-[1-(2-ブチニル)-7-オキシ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチル-3-

フルオロベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 406.25($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)₃

[0362] [実施例308]

3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびベンジルブロマイドを実施例116dと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl_3)

δ 1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35(m, 10H) 8.22 (s, 1H)

[0363] b) 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例117と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD_3OD)₃

δ 3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36(m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 311.24($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)₃

[0364] [実施例309]

3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン

−4−オン トリフルオロ酢酸塩を実施例258a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.47 (s, 9H) 3.12–3.16 (m, 4H) 3.47–3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20–7.34(m, 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br.s, 1H)

[0365] b) 3−ベンジル−5−メチル−2−(ピペラジン−1−イル)−3, 5−ジヒドロイミダゾ[4, 5−d]ピリダジン−4−オン トリフルオロ酢酸塩

4−(1−ベンジル−7−オキソ−6, 7−ジヒドロ−1H−イミダゾ[4, 5−d]ピリダジン−2−イル)ピペラジン−1−カルボン酸 *t*−ブチルエステルとヨウ化メチルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 3.29–3.35 (m, 4H) 3.36–3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21–7.34(m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 325.01($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0366] [実施例311]

3−ベンジル−5−(2−フェニルエチル)−2−(ピペラジン−1−イル)−3, 5−ジヒドロイミダゾ[4, 5−d]ピリダジン−4−オン トリフルオロ酢酸塩

4−[1−ベンジル−7−オキソ−6, 7−ジヒドロ−1H−イミダゾ[4, 5−d]ピリダジン−2−イル]ピペラジン−1−カルボン酸 *t*−ブチルエステルおよび(2−ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.11 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) 3.24–3.29 (m, 4H) 3.37–3.42 (m, 4H) 4.46 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09–7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 415.54($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0367] [実施例332]

1−(2−ブチニル)−6−メチル−7−オキソ−2−(ピペラジン−1−イル)−6, 7−ジヒドロイミダゾ[4, 5−d]ピリダジン−4−カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4−[1−(2−ブチニル)−4−(シアノ−ヒドロキシメチル)−5−メトキシカルボニル−1H−イミダゾール−2−イル]ピペラジン−1−カルボン酸 *t*−ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルのアセトニトリル15ml溶液にシアン化ナトリウム0.200gおよび酢酸0.010mlを加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル100mlを加え、水50mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より、標記化合物0.274gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) 4.82 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.72 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)

[0368] b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5°Cで4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノ-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.274gのメタノール8ml溶液に過酸化水素30%水溶液3.2mlおよび28%アンモニア水3.2mlを加え15時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液100mlを加え、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、標記化合物0.039gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br.s, 1H) 4.77 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

[0369] c) 4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

0°Cで4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.038gのジクロロメタン2ml溶液にトリエチルアミン0.051mlおよび三酸化硫黄

ピリジン0.058gのジメチルスルホキシド1ml溶液を加え、15時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン0.102mlおよび三酸化硫黄ピリジン0.116gのジメチルスルホキシド1ml溶液を加え、8時間室温で攪拌した後、酢酸エチル50mlを加え、有機層を硫酸1%水溶液20ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液20mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液20mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)溶出分画より、標記化合物0.021gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.19–3.23 (m, 4H) 3.56–3.59 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.84 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.62 (br.s, 1H) 7.02 (br.s, 1H)

[0370] d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例115hと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.46–3.50 (m, 4H) 3.63–3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

[0371] e) 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例115iと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 330.18($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0372] [実施例338]

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル[CAS No 50847-09-1]
90. 6gのN, N-ジメチルホルムアミド520ml溶液に炭酸カリウム69. 8gおよび1-ブ
ロモ-2-ブチン74mlのN, N-ジメチルホルムアミド50ml溶液を加え、50℃で8時間
加熱した。酢酸エチル1lと水500mlを加え、有機層を水500mlで2回と塩化ナトリウ
ムの飽和水溶液500mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)溶出
分画より標記化合物48. 0gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

[0373] b) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エ
チルエステル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル48. 0gの
エタノール500ml溶液に濃硫酸25mlを加え、110時間加熱還流した。反応液を室
温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル500mlと水500mlに溶解し、水酸
化カリウムでpH8に調整した。水層を酢酸エチル500mlで抽出し、有機層を合わせ
、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)溶出分画より標記化合物21. 7gを得た
。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.46 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.85 (q,
J=2.3Hz, 2H)

[0374] c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2
-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチ
ルエステル21. 7gを実施例115bと同様に処理し、標記化合物25. 1gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H)

3.56–3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

[0375] d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル25. 1gのエタノール500ml溶液に5N水酸化ナトリウム溶液16mlを加え、2時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル1lおよび水500mlに溶解し、2N塩酸50mlを加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液200mlで洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合物23. 2gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22–3.26 (m, 4H) 3.56–3.61 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

[0376] e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

−10℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル22. 9gのテトラヒドロフラン600mlにトリエチルアミン6. 9gおよびクロロギ酸イソブチル10. 19gのテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び−10℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム9. 45gの水100ml溶液を滴下した。1時間後、酢酸エチル500mlおよび水500mlを加え、1N塩酸でpH5に一度調整した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液でpH10に調整した。有機層を水500mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液500mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1)溶出分画より標記化合物19. 1gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.26 (t, J=6.3Hz, 1H) 3.13–3.17 (m, 4H) 3.53–3.57 (m, 4H) 4.58 (q, J=2.3Hz, 2H) 4.64 (d, J=6.3Hz, 2H)

[0377] f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペ

ラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1. 35gのジクロロメタン5ml溶液に二酸化マンガン3.28gを加え、反応液を室温で15時間、加熱還流下で5時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物1.11gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 9.87 (s, 1H)

[0378] g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5°Cで窒素の雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル0.243gのテトラヒドロフラン5ml溶液に水素化ナトリウム0.038gを加えた。4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.310gのテトラヒドロフラン5mlを加え、30分攪拌した。酢酸エチル50mlおよび0.1N水酸化ナトリウム25mlを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)溶出分画より標記化合物0.380gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

[0379] h) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例338dと同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19–3.23 (m, 4H) 3.55–3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

[0380] i) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.200g、トリエチルアミン0.073mlおよびジフェニルホスホン酸アジド0.108mlのt-ブタノール2ml溶液を4時間50°Cで加熱した。酢酸エチル50mlを加え、水20mlで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物0.178gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19–3.23 (m, 4H) 3.55–3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)

[0381] i) 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.178gのt-ブタノール10ml溶液を15時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(9:11)溶出分画より標記化合物0.169gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16–3.19 (m, 4H) 3.54–3.58 (m, 4H) 4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43–6.53 (m, 1H) 7.55–7.66 (m, 1H)

[0382] k) 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例33

2bと同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 3H) 3.21–3.25 (m, 4H) 3.54–3.58 (m, 4H) 4.68 (q, $J=2.2\text{Hz}$, 2H) 5.90 (br.s, 1H) 6.36 (br.d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H) 6.92 (br.d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.45 (br.s, 1H) 7.52 (m, 1H)

[0383] 1) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル0.0075gのエタノール0.3ml溶液に5N塩酸0.1mlを加え、15時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.0043gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.81 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.45–3.48 (m, 4H) 3.62–3.65 (m, 4H) 5.15 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.60 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.18 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 272.32($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

[0384] [実施例339]

3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例258aと同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.35–3.39 (m, 4H) 3.60–3.64 (m, 4H) 5.07 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.55 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 6.97 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)

[0385] b) 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジ
ヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05 (t, J=7.3Hz, 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t, J=7.3Hz, 2H) 5.18 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.46 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.15 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS m/e (ESI) 376.36($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0386] [実施例340]

3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジ
ヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t, J=5.5Hz, 2H) 4.44 (t, J=5.5Hz, 2H) 5.16 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.59 (d, J=6.1Hz, 1H) 6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d, J=6.1Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 392.34($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

[0387] [実施例341]

3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-
3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46–3.50 (m, 4H) 3.64–3.68 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.37 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.57 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 392.34(MH⁺-CF₃COOH)

[0388] [実施例410]

7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

8-クロロテオフィリン4.9gおよび炭酸カリウム5gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、1-ブロモ-2-ブチン2.4mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.8gを得た。次いで得られた7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.8gおよび1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル3.7gを150℃にて1時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33–3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.58–3.61 (m, 4H) 4.88 (q, J=2.4Hz, 2H)

[0389] b) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.5gをトリフルオロ酢酸15mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をNHシリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル:富士シリシア化学製 NH-DM2035)を用いたカラムク

ロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.13–3.16 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.46–3.48 (m, 4H) 3.52 (s, 3H) 4.87 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

[0390] [試験例1]

DPPIV阻害作用の測定

反応用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られたDPP-I Vを10mU/mLになるよう溶解し、これを110 μl 添加した。さらに薬物を15 μl 添加した後、室温で20分間インキュベーションし、2mMに溶解した

Gly-Pro-p-nitroanilideを25 μl (最終濃度0.33mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は20分とし、1N リン酸溶液25 μl 加え、反応を停止した。この405nmにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め IC_{50} を算出した。

[0391] [表1]

実施例番号	IC_{50} (μM)
実施例1	0.287
実施例4	0.211
実施例7	0.401
実施例9	0.141
実施例12	0.183
実施例13	0.125
実施例16	0.272
実施例20	0.152
実施例22	0.170
実施例29	0.310
実施例53	0.0469
実施例64	0.126

实施例73	0. 0334
实施例76	0. 0865
实施例79	0. 0357
实施例82	0. 161
实施例83	0. 0274
实施例86	0. 00408
实施例88	0. 00289
实施例98	0. 00969
实施例109	1. 48
实施例119	0. 154
实施例120	0. 116
实施例122	0. 0153
实施例129	0. 115
实施例142	0. 0685
实施例146	0. 0817
实施例159	0. 0377
实施例229	0. 00897
实施例230	0. 000890
实施例234	0. 00174
实施例235	0. 00144
实施例238	0. 00119
实施例243	0. 00215
实施例248	0. 00640
实施例266	0. 00155
实施例267	0. 00722
实施例297	0. 00622
实施例311	0. 0775
实施例341	0. 00732

[0392] [試験例2]

[実験方法]

実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)モデルは多発性硬化症の動物モデルとして用いられているが、実験は以下のように行った。

[0393] PBS (リン酸緩衝液)にMOG (myeline oligodendrocyte glycoprotein) ペプチド (MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK) を1mg/mlになるように溶解し、5mg/mlの割合で結核死菌 (M.tuberculosis H37 RA) を含むアジュバントと混ぜ合わせ、エマルジョンを作製した。このエマルジョンを雄性C57BL/6マウス各々の横腹部に50 μ lずつ4箇所、皮下に免疫を行った。更に百日咳毒素をPBSに溶解し各々のマウスに30ngずつ初回免疫時とその2日後に静脈内より投与した。EAEのスコアは以下に示すように、0から5までの段階で評価し、スコアカードに記入した。

[0394] 0:変化なし、1:完全な尾部の弛緩、2:弱い後肢歩行障害、3:後肢麻痺、4:前肢麻痺、5:死亡

下記の化合物を、0.5%MC (メチルセルロース) 溶液に目的の濃度 (各々30 mg/kg) になるように懸濁または溶解した。

[0395] 化合物1X: 7-(2-ブチニル)-1, 3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

化合物2X: 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド

化合物3X: 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

[0396] [実験結果]

化合物1X、化合物2X、化合物3Xの3化合物に関して、免疫後7日目から、マウスに一回の投与につき10ml/kgの割合で、1日2回経口投与することで、EAEモデルにおける効果を評価した。2回の実験を行い、両実験ともにコントロール群 (MC溶液投与群) は、初回免疫後12日ごろから、EAE症状を示し始め16日目にほぼ全例発症した。これら3化合物を投与した場合、コントロール群に比べEAE症状の発症の

程度は弱く、明確な抑制作用を示した。

[0397] 化合物1Xを投与したマウス、コントロール群、正常マウスのEAE症状の対比結果を図1に示す。

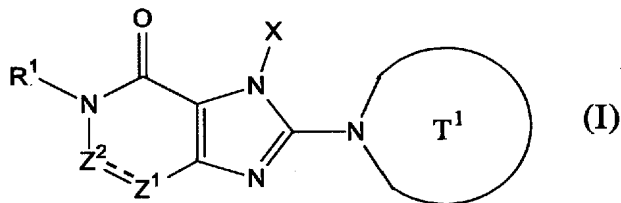
化合物2X、化合物3Xをそれぞれ投与したマウス、コントロール群のEAE症状の対比結果を図2に示す。

産業上の利用可能性

[0398] 本発明に係る縮合イミダゾール誘導体は、DPPIV阻害作用を有し、多発性硬化症の治療剤または予防剤として有用である。

請求の範囲

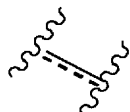
[1] 下記一般式(I)



〔前記式(I)中、 T^1 は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

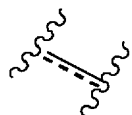
Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

前記式(I)中、式



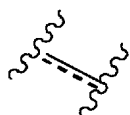
は、単結合または二重結合を意味する；

前記式



が単結合の場合、 Z^1 は式 $-NR^2-$ で表わされる基を意味し、 Z^2 はカルボニル基を意味する；

前記式



が二重結合の場合、 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で

表わされる基を意味する；

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、グアニジノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環式基、5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

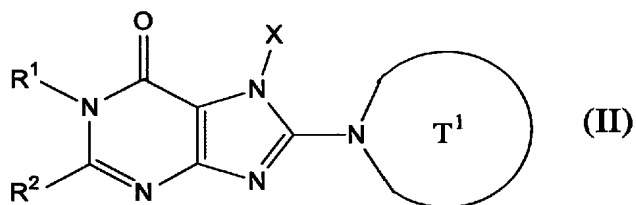
ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 Z^2 が式 $-CR^2=$ である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって5〜7員環を形成しても良い。

<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アルキレンジオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ (式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$ (式中、 R^{B3} は4〜8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$ (式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基

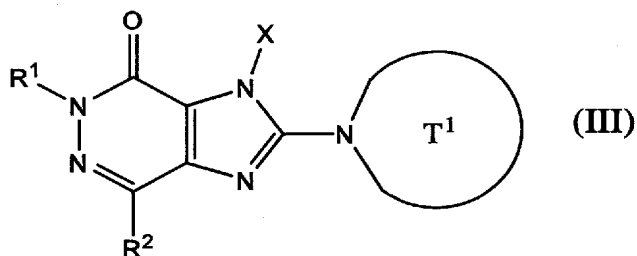
を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[2] 下記一般式(II)



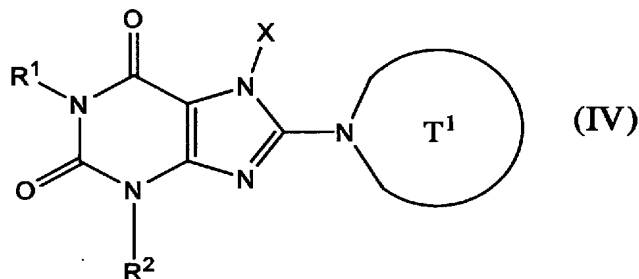
[前記式(II)中、X、R¹、R²およびT¹は請求項1記載のX、R¹、R²およびT¹とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[3] 下記一般式(III)



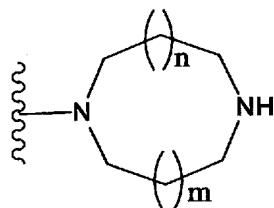
[前記式(III)中、X、R¹、R²およびT¹は請求項1記載のX、R¹、R²およびT¹とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[4] 下記一般式(IV)



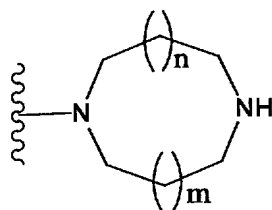
[前記式(IV)中、X、R¹、R²およびT¹は請求項1記載のX、R¹、R²およびT¹とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [5] 前記 T^1 が、置換基を有していてもよい下記式



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項1〜4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [6] 前記 T^1 が下記式



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項1〜4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [7] 前記 T^1 がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である請求項1〜4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [8] 前記 T^1 がピペラジン-1-イル基である請求項1〜4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [9] 前記 X が式 $-X^1-X^2$ (式中、 X^1 は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する; X^2 は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で

表わされる基である請求項1〜8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [10] 前記Xが式 $-X^{11}-X^{12}$ (式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する; X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である請求項1〜8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。
- [11] 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である請求項9または10記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。
- [12] Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である請求項1〜8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。
- [13] Xが2-ブチン-1-イル基である請求項1〜8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。
- [14] R^1 が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ (式中、 A^{10} は、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する;
 A^{11} は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する;
 A^{12} は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である、請求項1〜13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6}

アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{C1}-R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式 $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{C5}-$ を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- [15] 前記 R^1 が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である、請求項1〜13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含む多発性硬化症予防または治療剤;

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{C1}-R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式 $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{C5}-$ を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- [16] 前記置換基C群が、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項14または15記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含む多発性硬化症予防または治療剤。
- [17] 前記 R^1 が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、請求項1〜13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含む多発性硬化症予防または治療剤。
- [18] R^1 が、メチル基または2-シアノベンジル基である、請求項1〜13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含む多発性硬化症予防または治療剤。

- [19] R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 $-A^{21}-A^{22}$ (式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する; A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5〜10員ヘテロアリール基、4〜8員ヘテロ環式基、5〜10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 A^{22} および R^{A2} はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1〜3個の基を有していてもよい。)で表わされる基である請求項1〜18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{D1}-R^{D2}$ (式中、 R^{D1} および R^{D2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{D3}$ (式中、 R^{D3} は4〜8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基および式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$ (式中、 R^{D4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6}-$ を意味し、 R^{D5} および R^{D6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- [20] 前記 R^2 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基または式 $-A^{23}-A^{24}$ (式中、 A^{23} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A3}-$ を意味する; A^{24} および R^{A3} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5〜10員ヘテロアリール基

を意味する。)で表わされる基である請求項1〜18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基D1群>

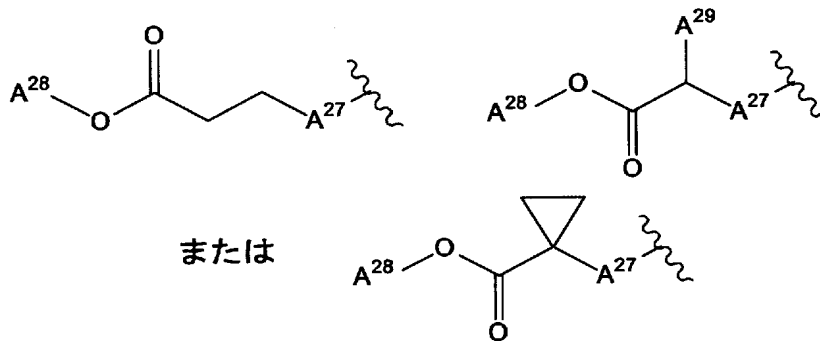
置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-\text{CONR}^{D7}\text{R}^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

- [21] 前記 R^2 が、水素原子、メチル基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 $-\text{A}^{25}-\text{A}^{26}$ (式中、 A^{25} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-\text{NR}^{A4}-$ を意味する; A^{26} および R^{A4} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基)で表わされる基である請求項1〜18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-\text{CONR}^{D7}\text{R}^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

- [22] 前記 R^2 が、水素原子、シアノ基、メキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



(式中、 A^{27} は酸素原子、硫黄原子または $-\text{NH}-$ を意味する;

A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で

表わされる基である、請求項1〜18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [23] 前記 R^2 が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項1〜18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [24] 前記一般式(I)記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-1、3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3, 7-ジヒドロプリン-2、6-ジオン、

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

- [25] 前記一般式(I)記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミ

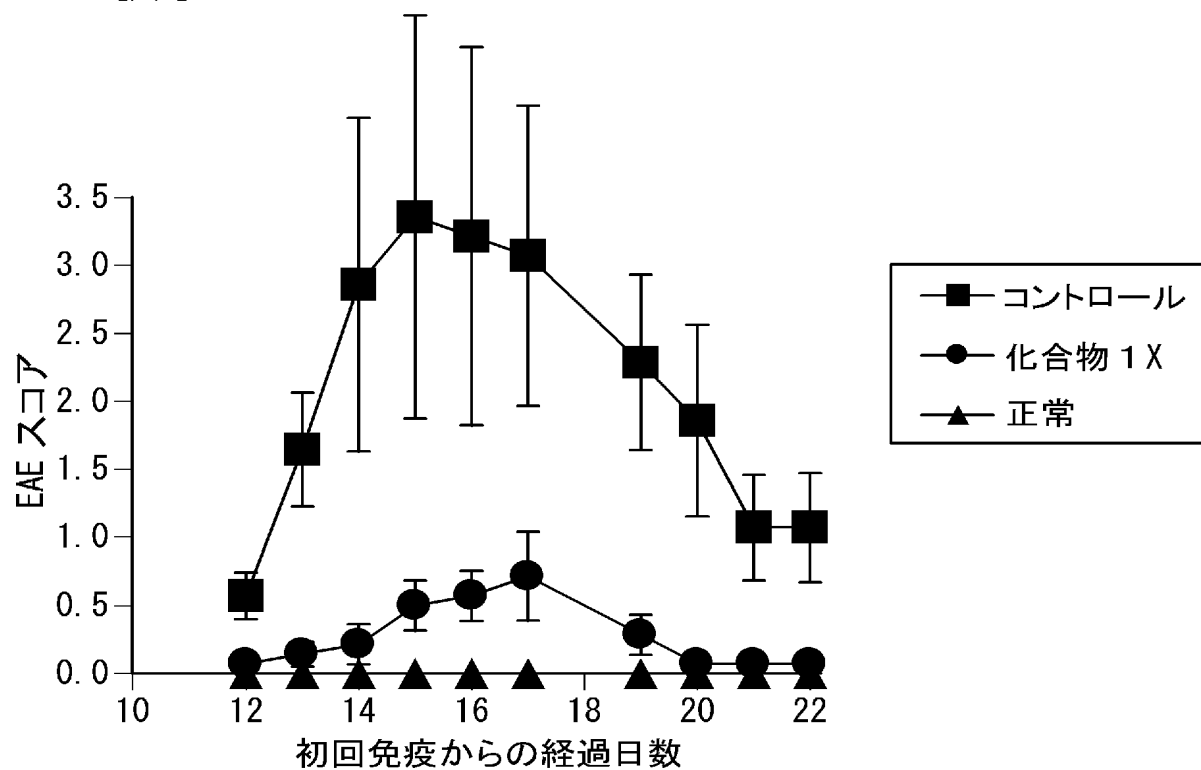
ダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

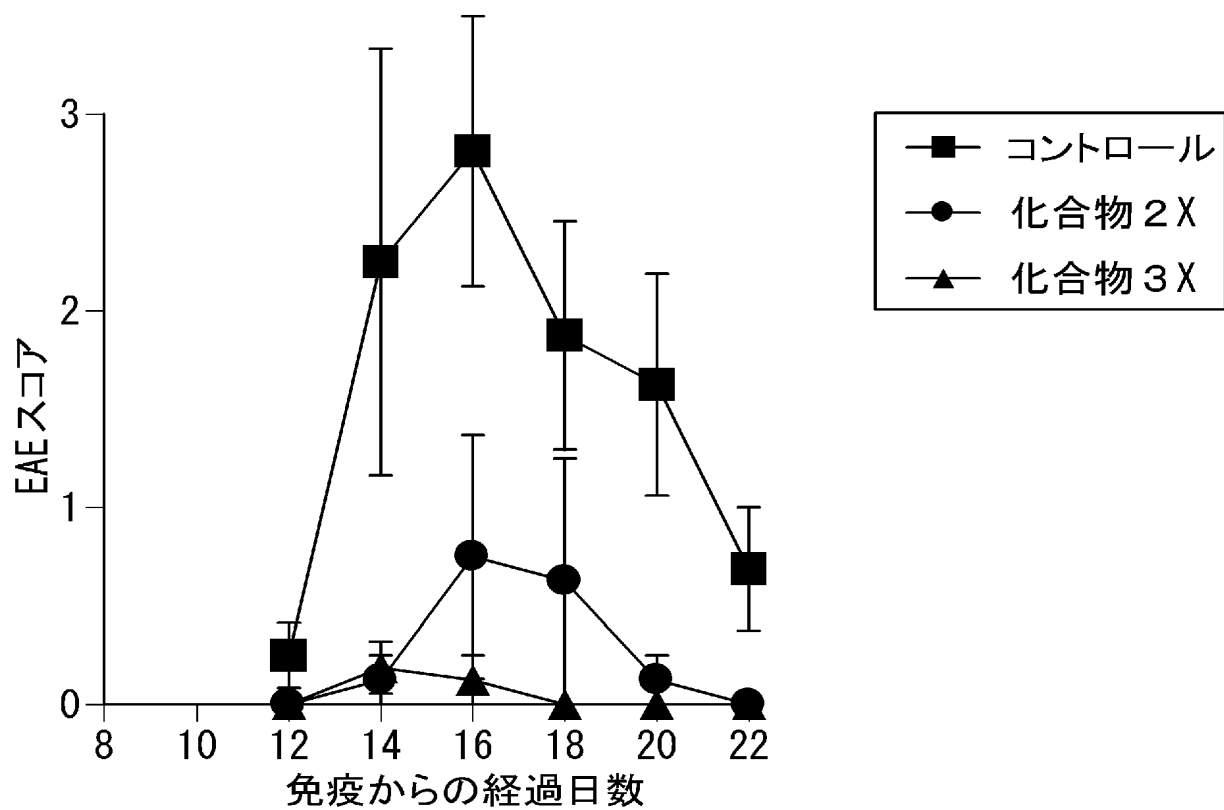
7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/496, 31/5025, 31/522, A61P25/00//C07D471/04, 473/06,
473/30, 487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/496, 31/5025, 31/522, C07D471/04, 473/06, 473/30,
487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), ERGISTRY (STN), WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-114782 A (Pfizer Inc.), 24 April, 2001 (24.04.01), Full text	1, 2, 5-12, 14-16, 19
Y	& CA 2322900 A & EP 1092718 A1 & US 2003/0004173 A1 & US 2003/0013727 A1	9-12, 17, 18
X	JP 2003-508398 A (VANDERBILT UNIVERSITY), 04 March, 2003 (04.03.03), Full text	1, 4-8, 14-16, 19, 20
Y	& WO 2001/016134 A1 & CA 2383351 A & EP 1208100 A1 & US 2003/0087904 A1	9-13, 17, 18, 21-24
Y	WO 1999/012546 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 18 March, 1999 (18.03.99), Full text & EP 8997698 A1 & US 2003/0158214 A1	9-13, 17, 18, 21-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 December, 2004 (13.12.04)

Date of mailing of the international search report
28 December, 2004 (28.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014857

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-525413 A (Astra Zeneca UK Ltd.), 11 December, 2001 (11.12.01), Claims; Par. No. [0046] & WO 1999/029695 A1 & CA 2312419 A & EP 1036076 A1 & US 2002/0099055 A1	1-25
A	JP 10-507171 A (Chiroscience Ltd.), 14 July, 1998 (14.07.98), Claims & WO 1996/011200 A1 & CA 2201773 A & EP 784624 A1 & US 5736549 A	1-25

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496, 31/5025, 31/522, A61P25/00//C07D471/04, 473/06, 473/30, 487/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496, 31/5025, 31/522, C07D471/04, 473/06, 473/30, 487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-114782 A(ファイザー・インク)2001.04.24, 全文 & CA 2322900 A & EP 1092718 A1 & US 2003/0004173 A1	1, 2, 5-12, 14-16, 19
Y	& US 2003/0013727 A1	9-12, 17, 18
X	JP 2003-508398 A(ヴァンダービルト ユニヴァーシティ) 2003.03.04, 全文 & WO.2001/016134 A1 & CA 2383351 A & EP 1208	1, 4-8, 14-16, 19, 20
Y	100 A1 & US 2003/0087904 A1	9-13, 17, 18, 21-24

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.12.2004

国際調査報告の発送日

28.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

關 政立

4 C

8 6 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 1999/012546 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1999. 03. 18, 全文 & EP 8997698 A1 & US 2003/0158214 A1	9-13, 17, 18, 21-24
A	JP 2001-525413 A (アストラゼネカ ユーケイ リミテッド) 2001. 12. 11, 特許請求の範囲, [0046] & WO 1999/029695 A1 & CA 231 2419 A & EP 1036076 A1 & US 2002/0099055 A1	1-25
A	JP 10-507171 A (カイロサイエンス・リミテッド) 1998. 07. 14, 特許 請求の範囲 & WO 1996/011200 A1 & CA 2201773 A & EP 784624 A1 & US 5736549 A	1-25